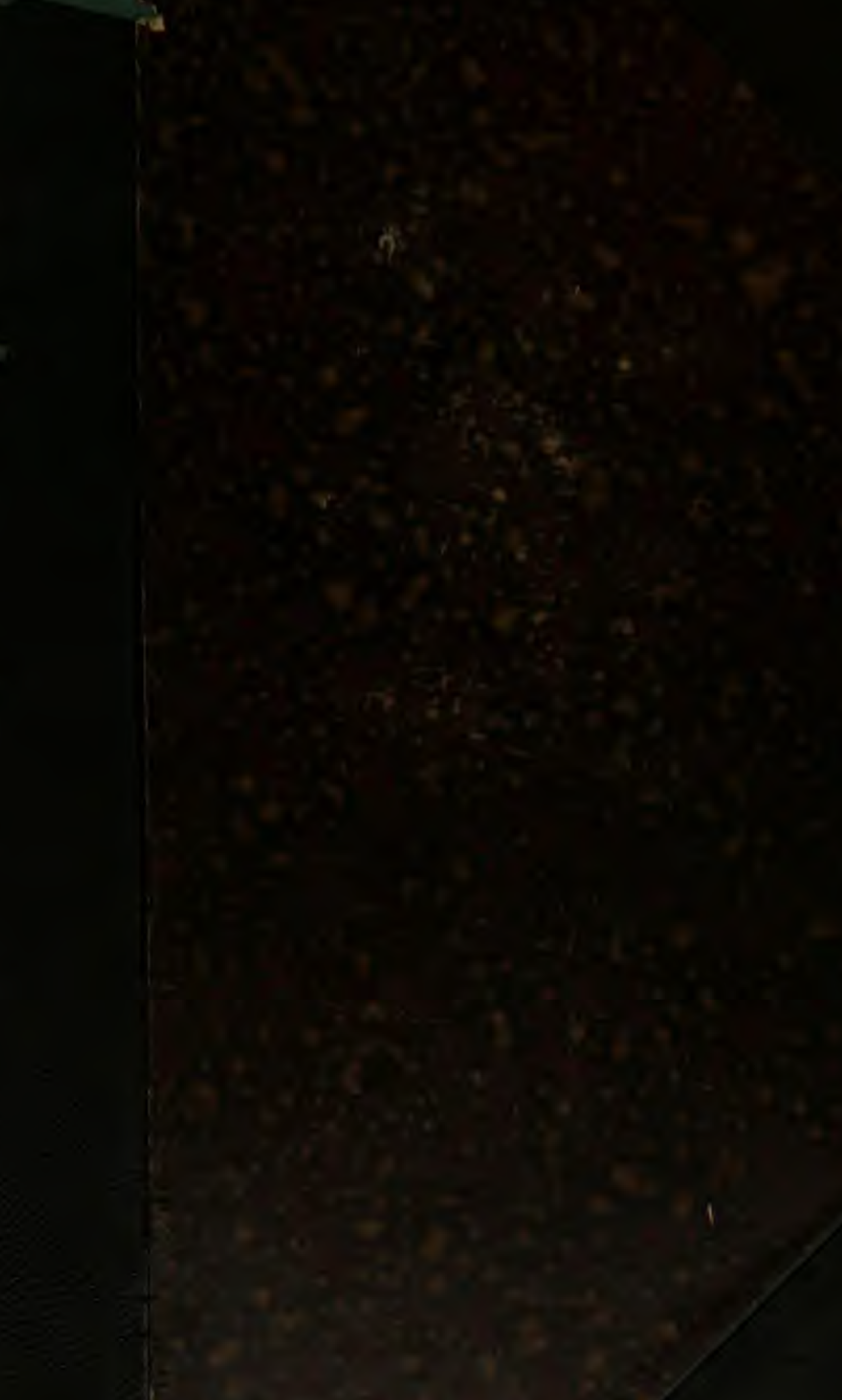
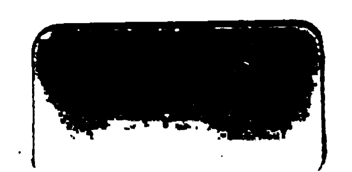




ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

TOME XII

CONDITIONS DE LA PUBLICATION

Les *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique* paraissent tous les deux mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT ANNUEL :

Paris, **24** fr. — Départements, **25** fr. — Union postale, **26** fr.

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

FONDÉES

Par J.-M. CHARCOT

PUBLIÉES PAR MM.

GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE.

Secrétaires de la rédaction : CH. ACHARD, R. WURTZ

1re SÉRIE. — TOME DOUZIÈME. — 1900

Contenant 17 planches en noir et en couleurs
et 48 figures dans le texte.

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

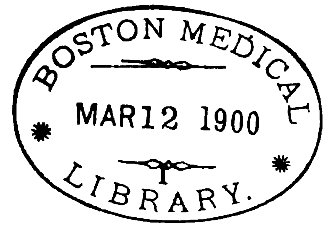
—

1900


BOSTON MEDICAL
MAR 12 1900
LIBRARY.

12ᵉ Année. Janvier 1900. N° 1.

MÉMOIRES ORIGINAUX



SUR LE POUVOIR LIPASIQUE DU SÉRUM A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

Par MM. CH. ACHARD et A. CLERC

La connaissance des ferments du sang est de date récente. Pendant longtemps l'attention des médecins s'est concentrée sur les qualités physiques du sang, puis sur sa teneur en fibrine et la proportion de ses principes chimiques, enfin sur l'étude morphologique de ses éléments figurés et leurs variations au cours des diverses maladies. Il est pourtant un phénomène, d'ordre fermentatif, qui a été de tout temps connu : c'est la coagulation. Mais son mécanisme est resté longtemps mystérieux, et c'est seulement à l'époque contemporaine qu'après avoir fourni le thème d'innombrables discussions, il a pu être rattaché à l'action d'un ferment.

A l'heure actuelle, on connaît un certain nombre d'autres ferments sanguins. La liste, à vrai dire, en est encore assez courte. Nul doute qu'elle s'accroisse rapidement et que cette étude fournisse à la pathologie des données intéressantes. Déjà l'on a pu déterminer les variations pathologiques de quelques-uns : nous citerons notamment le ferment diasta-

sique, qui a fait l'objet des travaux de Lépine et Barral, Bial, Cavazzani, Castellino et Pracca, etc., et le ferment glycolytique, dont M. Lépine a fait une étude approfondie.

Parmi les ferments du sang, il en est un qui se recommande particulièrement à l'observateur par la facilité avec laquelle on peut non seulement constater sa présence, mais encore évaluer son activité : c'est le ferment saponifiant des graisses, ou *lipase*, dont on doit la connaissance à M. Hanriot[1].

Nous nous proposons, dans ce travail, d'étudier ses variations chez l'homme, au cours de divers états morbides.

La technique que nous avons suivie est celle qui a été indiquée par M. Hanriot. Le sang était recueilli soit par ponction d'une veine, soit au moyen de ventouses scarifiées, soit même par simple piqûre d'un doigt; puis le sérum était décanté avec précaution, quelquefois soumis à la centrifugation, car il est nécessaire qu'il soit transparent et incolore.

Pour le dosage de l'activité lipasique, on mélange 1 centimètre cube de sérum à 10 centimètres cubes d'une solution de monobutyrine à 1 p. 100 fraîchement préparée, on ajoute de la phtaléine et, s'il n'y a pas neutralité parfaite, on sature exactement par le carbonate de soude en solution à 2 gr. 12 p. 1000[2]. On porte le mélange à l'étuve à 37° pendant 20 minutes, puis on dose, avec la solution de carbonate de soude, l'acidité produite. En opérant avec une burette donnant 20 gouttes au centimètre cube, le nombre de gouttes employées mesure l'activité lipasique du sérum. Pour plus de sûreté, nous faisions trois dosages successifs et prenions la moyenne des nombres obtenus.

Enfin, détail qui n'est pas indifférent, nous nous sommes toujours servis de monobutyrine de même provenance[3].

Il importait tout d'abord de déterminer la teneur du sang en lipase à l'état normal.

1. HANRIOT, Sur un nouveau ferment du sang (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 9 nov. 1896, t. CXXIII, p. 753); — Sur la lipase (*Arch. de Physiologie*, 1898, p. 797).

2. Il s'agit de carbonate de soude pur et desséché.

3. Quelques recherches préalables, faites par l'un de nous avec MM. Castaigne et Gourdet, en 1897, avaient montré qu'on obtenait des résultats un peu différents avec des monobutyrines de diverses provenances.

Voici les chiffres que nous avons trouvés chez 6 sujets offrant un bon état général et entrés à l'hôpital plutôt pour se reposer que pour être véritablement traités, savoir : 2 alcooliques, 1 épileptique, 1 femme enceinte et 2 emphysémateux.

OBSERVATION I. — Bout... (Ferdinand), âgé de 50 ans, couvreur, entré le 25 avril 1899, salle Parrot, n° 22. — *Alcoolisme. Névralgie intercostale.*

Dosage le 8 mai. — Pouvoir lipasique = 20.

OBS. II. — Le H..., âgé de 50 ans, sommelier, entré le 12 juillet 1889, salle Parrot n° 21. — *Alcoolisme.*

Dosage le 13 juillet. — P. l. = 19.

OBS. III. — Le N.., âgé de 50 ans, entré le 2 juillet 1899, salle Lorain n° 14. — *Épilepsie.* Attaques peu fréquentes. Le malade n'en a pas eu depuis son entrée.

Dosage le 2 août. — P. l. = 20.

OBS. IV. Chw..., âgée de 37 ans, couturière, entrée le 5 août 1899, salle Maurice Raynaud n° 9. — *Grossesse. Névralgie intercostale.*

Dosage le 8 août. — P. l. = 16.

OBS. V. — Nourr..., âgé de 38 ans, journalier, entré le 9 avril 1899, salle Parrot n° 9. — *Emphysème pulmonaire* peu prononcé.

Dosage le 12 avril. — P. l. = 17.

OBS. VI. — Franc... (Arthur), âgé de 36 ans, charretier, entré le 7 septembre 1899, salle Parrot n° 17.

Emphysème pulmonaire peu prononcé. *Alcoolisme.* Urines : 1820 cent. cubes ; urée : 30 grammes.

Dosage le 24 octobre. — P. l. = 17.

Il résulte de ce relevé que le taux du pouvoir lipasique varie de 16 à 20 à l'état normal, ce qui donne une moyenne de 18[1].

1. Ce chiffre est supérieur à celui qui est donné par M. Hanriot et qui est de 12. On ne s'étonnera pas de cette différence si l'on remarque que nos recherches ont été faites à la température de 37°, alors que M. Hanriot opérait à 25°, température moins favorable à l'activité du ferment.

La température de 37° nous paraît préférable, parce qu'elle est la température normale du corps humain, que les étuves des laboratoires sont généralement réglées à 37° et que, les chiffres ainsi obtenus étant plus élevés, il est plus facile de classer les cas dans lesquels le pouvoir lipasique descend au-dessous de la normale.

Chez un certain nombre de malades, les chiffres trouvés ne s'écartent guère de la moyenne précédente et vont de 15 à 20 : nous pouvons dire que le sérum de ces sujets est *ortholipasique*.

Mais il en est d'autres chez qui le taux de l'activité lipasique dépasse le nombre de 20 gouttes, et d'autres encore chez qui, par contre, il descend au-dessous de 15, s'abaissant même parfois jusqu'à 5. De là deux catégories de sérums : *hyperlipasique* et *hypolipasique*.

Nous ne prétendons pas, bien entendu, établir ici des distinctions rigoureuses, et ce n'est pas à une goutte près qu'il convient de séparer d'une façon absolument tranchée des faits qui s'enchaînent en une série continue. Mais il en est un peu de même de toutes les divisions faites au moyen de chiffres dans les sciences biologiques. Elles ont, sans doute, le tort d'être un peu arbitraires, mais on ne peut leur refuser l'avantage de fixer les idées, à la condition qu'on leur accorde simplement une valeur approximative.

Pour mieux permettre de saisir la gradation qui s'établit entre les faits que nous avons rassemblés, nous les classerons d'après la teneur du sérum en lipase, en suivant l'ordre décroissant.

I. — SÉRUM HYPERLIPASIQUE

OBS. VII. — De Saint-M... (Jules), âgé de 58 ans, bijoutier, entré le 3 mars 1899, salle Parrot, n° 8.

Diabète paraissant remonter à 1890. Troubles cérébraux (anorexie et hallucinations) en 1890 et 1897. Hémianesthésie droite. Réflexes rotuliens faibles. Chute des ongles, des orteils. Perte des dents. Polydipsie; polyurie (3 à 4 litres d'urines par jour); glycosurie (180 gr. de sucre). Taille : 1^{m},68. Poids : 65 k.

1er Dosage le 30 juin. — P. l. = 30.

Rentré à l'hôpital le 12 septembre, avec fatigue, anorexie, diminution de la polyurie. Urines du 13 septembre : 2 950 cent. cubes; glycose : 112 grammes. Urines du 21 octobre : 2 250 cent. cubes; urée : 14^{gr},5. glycose : 12 grammes en vingt-quatre heures.

2e Dosage le 21 octobre. — P. l. = 20.

OBS. VIII. — Par... (François), âgé de 41 ans, journalier, entré le 8 mars 1899, salle Parrot, n° 27. — *Rhumatisme subaigu* polyarticulaire

sans fièvre. *Obésité* (107 kil.). Polyphagie. Pas d'albuminurie, ni de glycosurie. L'injection sous-cutanée de 10 grammes de glycose ne provoque pas de glycosurie. Urée : $27^{gr},40$.

1er Dosage le 12 juillet. — P. l. = 25;
2e Dosage le 13 juillet. — P. l. = 27;
3e Dosage le 28 août. — P. l. = 28;
4e Dosage le 30 août. — P. l. = 27.

Soumis au traitement thyroïdien le 1er septembre. Poids : 111 kilogrammes. Ingère deux lobes de corps thyroïde de mouton par semaine jusqu'au 15 septembre, et trois du 15 au 22. Suspension jusqu'au 1er octobre. Poids : $113^{kg},5$. Reprise du traitement avec trois lobes par semaine; aucun trouble pendant le traitement. Le 23 octobre, poids : 115 kilogrammes; urines : 2 950 cent. cubes; urée : $30^{gr},2$.

5e Dosage le 23 octobre. — P. l. = 24.

Obs. IX. — X..., femme de 60 ans. — *Diabète sucré*. Poids : 83 kilogrammes. Urines : 1900 grammes par jour, sucre par jour : $15^{gr},2$; urée : $18^{gr},5$. Maladie méconnue depuis plusieurs années. Pas de troubles nerveux, ni psychiques. Polydipsie légère; arthrite du genou; chute des ongles des orteils. Bon état général. Piaulement systolique à l'orifice aortique.

Dosage le 22 août. — P. l. = 24.

Obs. X (communiquée par M. Lœper). — Bert... (Rose), âgée de 66 ans, marchande ambulante, entrée le 20 juin 1899, salle Laennec, n° 2.

Diabète. Tuberculose pulmonaire. Polyurie (10 lit. environ); polydipsie; glycosurie (200 gr. de sucre par jour), traces d'albumine. Submatité et obscurité de la respiration au sommet droit; râles humides et submatité au sommet gauche, avec un peu d'épanchement pleural.

Vers le 1er juillet, la polyurie et la glycosurie diminuent : environ 2 litres d'urine et 60 grammes de sucre. La tuberculose évolue assez rapidement. Fièvre modérée et irrégulière. L'urine tombe à 1 litre environ, avec 70 grammes de sucre. Mort le 2 septembre.

Dosage le 24 juin. — P. l. = 24.

Obs. XI. — Gob..., âgé de 52 ans, instituteur, examiné le 1er août 1899.

Diabète. Polyphagie; polydipsie. Pas de polyurie bien notable (1500 cent. cubes). Glycosurie (29 gr. par jour); urée $34^{gr},8$. Le 26 octobre, urines 1 500 cent. cubes; glycose : 18 grammes.

Dosage le 2 août. — P. l. = 24.

Obs. XII. — Blond... (Eugène), âgé de 54 ans, entré le 2 août 1899, salle Parrot, n° 4.

Diabète. 150 grammes de glycose par jour et 2 grammes d'albumine par litre d'urine. Polyurie (4 lit. par jour); polydipsie, polyphagie. Il

y a quatre ans, chute de plusieurs dents et maux perforants aux gros orteils. Le mal perforant du côté gauche a disparu ; celui du côté droit devint l'origine de suppurations qui nécessitèrent une intervention chirurgicale; puis survint de la gangrène et on dut amputer la cuisse. Hémiplégie gauche il y a trois ans : actuellement subsiste de l'hémiparésie, avec diminution de la sensibilité. Abolition du réflexe rotulien. L'état général est bon. Urée : 15 grammes.

Dosage le 23 août. — P. l. = 22.

Obs. XIII. — Massel... (Charles), âgé de 53 ans, cordonnier, entré le 8 août 1899, salle Lorain, n° 10.

Diabète, insuffisance mitrale, hémiplégie. Soigné il y a trois ans déjà pour le diabète. Polyphagie et polydipsie. Polyurie (environ 3 lit.); glycosurie (60 grammes). Un peu d'albuminurie. Souffle systolique de la pointe. Attaque apoplectique il y a trois mois, suivie d'hémiplégie gauche avec un peu d'atrophie musculaire commençante.

1er Dosage le 19 août. — P. l. = 21.

Vers le commencement d'octobre, diminution considérable de l'appétit; fatigue; l'atrophie musculaire progresse rapidement. Urines : 5200 cent. cubes; urée : 26gr,6 ; glycose : 202gr,8 en vingt-quatre heures ; traces d'albumine.

2e Dosage le 23 octobre. — P. l. = 16.

Par la suite, le malade se cachectise rapidement. Mort le 14 novembre.

Autopsie. — Congestion œdémateuse des deux poumons. Hypertrophie du ventricule gauche, incrustation calcaire de la valvule mitrale et athérome aortique. Foie un peu congestionné : 1700 grammes; reins : 130 grammes; pancréas : 70 grammes. Plusieurs foyers de ramollissement cérébral dans l'écorce de l'hémisphère droit.

Obs. XIV. — Mij... (Louis), âgé de 65 ans, coupeur de chaussures, entré le 1er septembre 1897, salle Lorain, n° 31.

Diabète, dont le début est incertain; la glycosurie a été découverte en 1895. Tendance à l'obésité. Poids : 84 kilogrammes; a maigri depuis quelques temps. Au début de son séjour à l'hôpital, le sucre atteint de 7 à 20 grammes, puis disparaît. Cependant on en trouve presque toujours un peu à certaines heures de la journée, principalement dans l'après-midi ou la nuit.

Dosage le 30 juin 1899. — P. l. = 21.

Le 4 juillet 1899, dans la matinée, le malade éprouve un malaise; il veut se lever et est pris de lipothymie, le pouls est petit, les extrémités sont froides, les lèvres et les oreilles cyanosées. On essaye en vain de le ranimer, il meurt au bout d'un quart d'heure.

Autopsie. — Cœur volumineux (680 gr.), très surchargé de graisse; sclérose du myocarde. Coronaires calcifiées sans oblitération. Rate

dure, scléreuse. Un peu d'œdème et de congestion pulmonaire. Pas de lésion de l'encéphale.

Obs. XV. — Blanch... (Ernest), âgé de 39 ans, salle Lorain, n° 25.

Myxœdème non congénital, mais datant de l'enfance : à 10 ans, à la suite de convulsions, survint un arrêt de croissance. Taille actuelle : 1m,32. Aspect bouffi, caractéristique; presque imberbe; néanmoins le pubis est garni de poils assez rare et les organes génitaux ne sont pas atrophiés. Pas de poils aux aisselles. La palpation du cou ne permet pas de sentir de corps thyroïde. Le malade est intelligent; il a pu exercer dans son pays la fonction de garde-champêtre, puis il a été successivement courtier en photographie, en cafés. Il éprouve fréquemment des maux de tête et de la diarrhée; mais il a toujours ressenti quelque amélioration lorsqu'il a été soumis au traitement thyroïdien. Le malade a eu plusieurs fois de la glycosurie alimentaire pendant les périodes de traitement thyroïdien. Il a eu aussi, mais non toujours, de la glycosurie après l'injection sous-cutanée de 10 grammes de glycose. Urée : 18 grammes.

1er Dosage le 28 août 1899. — P. l. = 21.

Soumis au traitement thyroïdien le 1er septembre 1899 : trois lobes de corps thyroïde de mouton par semaine. Le malade devient plus alerte, a meilleur appétit. Urines : 650 cent. cubes; urée : 10gr,4. Traces de glycose.

2e Dosage le 20 octobre. — P. l. = 17.

II. — SÉRUM ORTHOLIPASIQUE

Obs. XVI. — Pier... (Louis), âgé de 16 ans, entré le 13 août 1899, salle Lorain, n° 1.

Fièvre typhoïde, dont le début paraît remonter à une dizaine de jours. Peu de stupeur; langue sèche, diarrhée modérée, rate grosse. Température 40°,2. Traitement par les bains froids. Séro-diagnostic positif. La température commence à s'abaisser le 18 août; le malade entre en convalescence le 30, sans avoir présenté aucune complication.

Dosage le 17 août. — P. l. = 20.

Obs. XVII. — Mart... (Jean), âgé de 34 ans, garçon de cuisine, entré le 10 avril 1899, salle Lorain, n° 1.

Fièvre typhoïde. — Traitement par les bains froids. Entrée en convalescence le 7 mai. Ostéomyélite costale à bacille d'Eberth, ayant débuté le 20 avril et opérée le 21 juin.

Dosage le 13 mai. — P. l. = 20.

Obs. XVIII. — R... (Claude), âgé de 39 ans, entré le 8 novembre 1899, salle Lorain, n° 1.

Cirrhose hypertrophique alcoolique. Obésité. Poids : 102 kilogrammes ; taille : 1m,60.

Il y a cinq ans, première crise de vomissements, avec douleur dans l'hypochondre droit, sans ictère. Au mois de juillet dernier, nouvelle crise. Le 5 novembre dernier, vomissements bilieux; diarrhée, céphalée. Pas d'ictère.

Le malade présente un faciès coloré, de légères varicosités aux pommettes. Foie descendant presque jusqu'à l'ombilic, dur et lisse, non douloureux. Pas de tympanisme abdominal, ventre souple. Les troubles digestifs ont cessé, tendance à la diarrhée. Appétit conservé.

Urines normales, ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline.

Pas d'œdème des jambes. Rien au cœur ni aux poumons. Pas de glycosurie après l'injection sous-cutanée de 10 grammes de glycose.

Dosage le 18 novembre. — P. l. = 20.

Obs. XIX. — Schw... (Salomé), âgée de 37 ans, cuisinière, entrée le 9 avril 1899, salle Maurice Raynaud, n° 11.

Anémie. Amaigrissement très prononcé et grande fatigue. Affaiblissement des membres inférieurs sans paralysie véritable, ni troubles de la sensibilité. Légère cystite avec urines un peu purulentes, mais pas de signes de néphrite. Pas d'insuffisance glycolytique. Taille : 1m,50; poids : 64 kilogrammes le 10 avril; 66 kilogrammes le 11 juillet.

Dosage le 7 juillet. — P. l. = 20.

Obs. XX. — Main..., âgé de 36 ans, mécanicien, entré le 13 juin 1899, salle Parrot.

Tuberculose pulmonaire, crises de dyspnée et accès de fièvre. Néanmoins bon état général. État stationnaire en octobre.

1er Dosage le 23 juin. — P. l. = 18 ;
2e Dosage le 23 août. — P. l. = 19.

Obs. XXI. — Bard... (Charles), âgé de 48 ans, chauffeur, entré le 1er mars 1899, salle Lorain, n° 1.

Bronchite et congestion pulmonaire grippale. — Entré avec un point de côté à gauche, de la fièvre (40°,2), de la dyspnée, une toux fréquente, une expectoration fluide et légèrement striée de sang, des râles ronflants et sibilants disséminés, des râles fines aux bases. Troubles cardiaques imputables à une péricardite : assourdissement des bruits, douleurs sur le trajet phrénique ; puis apparition d'un souffle qui disparaît au bout de quelques semaines.

Défervescence le 5 mars. Crise urinaire le 6. Puis la fièvre reparaît avec des oscillations irrégulières pour tomber brusquement de nouveau et définitivement le 16 mars.

Dosage le 29 mars. — P. l. = 18.

Obs. XXII (communiquée par M. Oppenheim). — Krum... (Arthur), 24 ans, balayeur, entré le 19 août 1899, salle Axenfeld, n° 10.

Pneumonie droite chez un alcoolique absinthique. — Hyperthermie (40°); faiblesse de pouls; albuminurie.

Délire. Tremblement, puis adynamie. Mort le 27 août.

Dosage le 20 août. — P. l. = 18.

Obs. XXIII. — Diev... âgé de 45 ans, jardinier, entré le 6 mars 1899, salle Parrot, n° 20.

Néphrite chronique avec poussées subaiguës, paraissant consécutive à une variole contractée en 1883. Anasarque et albuminurie (4 gr. par litre). Céphalalgie et douleurs lombaires. Râles fins à la base droite.

Le 30 mars, frisson, fièvre (39°,3), point de côté à droite, matité avec râles sous-crépitants fins. Hématurie. La température s'élève les jours suivants au-dessus de 40°, l'albumine monte à 7 et 10 grammes, et l'urine diminue (1 lit. au lieu de 4 à 5). Souffle, crachats rouillés et spumeux. Défervescence de la *pneumonie* le 6 avril. Le 15, l'albumine est retombée à 4 grammes. Sorti guéri.

Dosage le 5 avril. — P. l. = 18.

Obs. XXIV. — Fau... (Victor), âgé de 66 ans, chauffeur, examiné le 10 juillet 1899.

Diabète, découvert il y a cinq mois, mais remontant sans doute à douze ans (chute des dents à cette époque, furoncles). Polyphagie, polydipsie, polyurie (3 litres d'urine) ; glycosurie (180 gr. de sucre par jour); azoturie (42 gr. par jour d'urée). Athérome. Amaigrissement, pâleur, aspect cachectique. Poids: 59 kilos ; taille: 1m,65. Le 26 octobre, urines : 3 litres; glycose : 113 grammes.

Dosage le 15 juillet. — P. l. = 18.

Obs. XXV. — Mouss..., âgé de 26 ans, employé de commerce, entré le 19 juin 1899, salle Lorain, n° 16.

Tuberculose pulmonaire, ayant débuté il y a deux ans. Caverne au sommet droit. Néanmoins, bon état général, pas de fièvre. Sorti le 17 juillet très amélioré.

Dosage le 27 juin. — P. l. = 17.

Obs. XXVI. — Rossf..., 28 ans, parqueteur, entré le 13 mai 1899, salle Parrot, n° 17.

Broncho-pneumonie droite. Fièvre (40°). Très abattu. Souffle à la base du poumon droit. Urines albumineuses. Défervescence le 15 (37°,2). Sorti le 26 mai, convalescent.

Dosage le 14 mai. — P. l. = 16.

Obs. XXVII (communiquée par M. Lœper). — Min..., âgé de 58 ans, entré en 1897, salle Bichat, n° 25.

Mal de Bright. Athérome aortique. Albuminurie. Bruit de galop.

Le 10 avril 1897, dyspnée extrême, *congestion pulmonaire* généralisée. Les accidenls s'atténuent, mais plus tard les membres inférieurs s'œdématient, le malade devient asystolique et meurt le 20 mai.

AUTOPSIE : reins marbrés, athérome, aortique, cœur énorme.

Dosage le 13 avril. — P. l. = 16.

OBS. XXVIII. — Auton... (Lucien), âgé de 28 ans, coltineur, entré le 13 août 1899, salle Lorain, n° 24.

Alcoolisme très prononcé. *Broncho-pneumonie*, ayant débuté le 7 août par un point de côté et de la fièvre. Crachats rouillés. Matité complète dans les deux tiers inférieurs du poumon gauche, avec abolition des vibrations thoraciques et souffle tubaire entouré de quelques râles crépitants. Skodisme sous-claviculaire. Urines forcées; albumine et urobiline. Urée : 28gr,20. Température : 40°. Délire avec exacerbations nocturnes. Traitement par les bains froids et l'opium. Le soufle tubaire devient moins superficiel les jours suivants et la sonorité de l'espace de Traube diminue d'étendue, sans disparaître entièrement; une ponction exploratrice ne ramène pas de liquide.

La température s'abaisse lentement et irrégulièrement du 20 au 30 août. Sorti guéri.

Dosage le 17 août. — P. l. = 16.

OBS. XXIX. — Sell... (Désiré), âgé de 24 ans, opticien, entré le 27 août 1899, salle Parrot, n° 29.

Ictère catarrhal, ayant débuté le 20 août par de la fatigue et de la diarrhée; l'ictère est apparu le 23. Selles décolorées ; pigments biliaires dans l'urine. Urines 1 500 grammes; urée : 19gr,84. Foie normal; rate augmentée de volume. Température 37°,7.

Insuffisance glycolytique par l'épreuve de l'injection sous-cutanée de 10 grammes de glycose.

Dosage le 30 août. — P. l. = 16.

OBS. XXX. — Pich... (François), âgé de 63 ans, cocher, entré le 16 mai 1899, salle Lorain, n° 15.

Maladie mitrale. Ancien rhumatisant, légère albuminurie, gros foie. Crise légère d'asystolie le 2 juin. Digitale. Sorti très amélioré le 29 juin.

Dosage le 13 juin. — P. l. = 16.

OBS. XXXI. — Juill... (Louis), âgé de 52 ans, représentant de commerce, entré le 9 février 1899, salle Parrot, n° 26.

Néphrite chronique datant d'environ deux ans. Accès de dyspnée, affaiblissement de la vue, léger œdème des jambes, douleur de reins. Urines abondantes (3lit,500) ; albuminurie (5 gr. par litre); légère *glycosurie* à certaines heures de la journée.

Obésité: il pèse 112 kilos et a pesé jusqu'à 125 kilos. Taille : 1^{m},69. Sous l'influence du régime lacté, l'albumine était tombée à 1^{gr},50 à 3 grammes, lorsque le 9 mars, le malade fut pris de grippe avec frisson, fièvre (41°), point de côté et râles humides aux deux bases, surtout à gauche : l'albumine s'élève à 7 grammes par litre. Les jours suivants amélioration, et le 15 mars, l'albumine est revenue à son taux habituel et le malade reprend l'apparence de la santé.

Dosage le 15 juillet. — P. l. = 16.

Obs. XXXII. — Darr... (Charles), âgé de 84 ans, mécanicien, entré le 17 juillet 1899, salle Lorain, n° 8.

Athérome artériel et arythmie cardiaque. *Polyurie* et polydipsie depuis quelques mois. Pas de glycosurie ni d'albuminurie ; urée : 17^{gr},75 par jour. La vessie, très distendue, se vide incomplètement ; la prostate est grosse ; le cathétérisme est difficile. La quantité d'urine varie de 2^{lit},50 à 3^{lit},50 en général, mais elle a atteint jusqu'à 6 litres.

Dosage le 21 juillet. — P. l. = 16.

Obs. XXXIII. — Lev... (Achille), âgé de 60 ans, briquetier, entré le 7 juin 1899, salle Parrot, n° 18.

Tabès. Syphilis à 26 ans. Ptosis à droite, depuis une trentaine d'années. Signes de Romberg, de Westphal, d'Argyll-Robertson. Crises gastriques. Légère glycosurie à certaines heures de la journée et seulement d'une façon passagère.

Dosage le 17 juillet. — P. l. = 16.

Obs. XXXIV. — Val... (Charles), âgé de 32 ans, galvaniseur, entré le 29 octobre 1899, salle Lorain, n° 20.

Fièvre typhoïde. Malade obèse, pesait 108 kilos. Début de la maladie il y a huit jours : inappétence, maux de tête, ensuite fièvre et subdélire. A son entrée, le malade est cyanosé, anhélant : pas d'œdème ; bruits du cœur sourds ; pouls rapide (116) et dicrote. Urines albumineuses. Météorisme abdominal considérable. Pas de diarrhée. Gros râles disséminés dans toute la poitrine. Température : 40°,1. Subdélire.

Le 31, trois selles sanglantes. La fièvre et la dyspnée persistent.

Le 2 novembre, séro-diagnostic positif. Le météorisme est toujours très marqué. Pas de taches rosées, pas de diarrhée.

Les jours suivants, état stationnaire. Le malade boit beaucoup (10 litres de bouillon, lait, tisane). Sueurs abondantes. Urines : 4 litres, contenant environ 0^{gr},25 d'albumine.

Le 4 novembre, selles sanguinolentes.

Le 12 novembre, la fièvre baisse et le météorisme disparaît. Pas d'albuminurie.

Du 15 au 16, légère recrudescence de la température.

Le 21 novembre, la fièvre baisse. Convalescence régulière.

Dosage le 3 novembre. — P. l. = 15.

Obs. XXXV. — Dour... (Antoine), âgé de 50 ans, ajusteur, entré le 22 avril 1899, salle Lorain, n° 5.

Bronchite chronique consécutive à une bronchite fétide il y a deux ans. Entré pour une *broncho-pneumonie*, avec dyspnée, point de côté à gauche, fièvre (40°), râles sibilants et ronflants disséminés et quelques râles sous-crépitants. Le 30, un foyer de râles crépitants et sous-crépitants se manifeste à la base gauche. Quelques jours après, la fièvre diminue et disparaît, ainsi que les signes physiques. Il ne reste plus que les signes de bronchite chronique.

Dosage le 1er mai. — P. l. = 15.

Obs. XXXVI. — Germ... (Casimir), âgé de 67 ans, entré le 2 juillet 1899, salle Parrot, n° 5.

Congestion pulmonaire. Température : 39°,5. Défervescence le lendemain (38°,2) et le surlendemain (37°,3).

Dosage le 3 juillet. — P. l. = 15.

Obs. XXXVII. — Pill... (Marc), âgé de 59 ans, charbonnier, entré le 16 juillet 1899, salle Parrot, n° 19.

Obésité : il a pesé jusqu'à 100 kilos; actuellement il pèse 82 kilos. Varices des membres inférieurs, avec pigmentation; anciennes poussées d'eczéma. Œdème des membres inférieurs. Un peu d'emphysème pulmonaire. Pas d'albuminurie. Pas de fièvre.

Dosage le 19 juillet. — P l. = 15.

Obs. XXXVIII. — B... (Auguste), âgé de 53 ans, journalier, entre le 12 octobre 1899, salle Parrot, n° 10.

Asystolie, épanchement pleural droit. Depuis le mois dernier, dyspnée progressive; puis œdème des jambes. A son entrée, le malade est très dyspnéique. Signes d'épanchement pleural droit. Foie abaissé et douloureux. Cœur arythmique. Pouls très irrégulier. Urines rares, non albumineuses.

On pratique une première thoracentèse qui détermine une crise de dypsnée considérable.

Seconde thoracentèse le 29 octobre, suivie d'amélioration.

Le 22 novembre, nouvelle crise d'asystolie.

Dosage le 30 octobre. — P. l. = 15.

III. — SÉRUM HYPOLIPASIQUE

A. — *Premier degré. Hypolipasie faible.*

Obs. XXXIX — Scholl... (Germaine), âgée de 23 ans, domestique, entrée le 30 juillet 1899, salle Maurice Raynaud, n° 17.

Rhumatisme articulaire aigu, première atteinte. Température : 39°,4. Léger souffle cardiaque. Urobilinurie, pas d'albuminurie. Cessation de la fièvre et des douleurs le 9 août.

Éruption de psoriasis, principalement sur le tronc et les cuisses, le 16 août.

Dosage le 8 août. — P. l. = 14.

Obs. XL. — Bron... (Honoré), âgé de 32 ans, boutonnier, entré le 7 mai 1899, salle Parrot, n° 21.

Pneumonie massive, ictère. Début le 6 mai par de la fièvre, de la céphalalgie, de la courbature et un point de côté à gauche. Dyspnée vive. Crachats rouillés et adhérents. Matité à la base gauche, dans les deux tiers inférieurs, abolition des vibrations thoraciques, souffle rude à la partie moyenne du poumon, doux et lointain à la partie inférieure. Pas de râles ni de frottements. Skodisme sous-claviculaire. L'espace de Traube est conservé. Température : 40°; pouls : 120; pas d'albumine dans l'urine.

Le 8 mai apparaît un petit foyer de râles crépitants dans la fosse sous-épineuse gauche, près de la ligne médiane. La ponction exploratrice de la base ne ramène pas de liquide.

Ictère apparaissant le 9 mai, en même temps que de l'herpès nasal.

La défervescence a lieu du 13 au 15 mai. Le 18, les urines ne renferment plus de pigment, l'ictère est en voie de disparition.

Dosage le 11 mai. — P. l. = 14.

Obs. XLI. — Vall... (Auguste), âgé de 34 ans, charretier, entré le 19 mars 1899, salle Parrot, n° 7.

Pneumonie ayant débuté le 16 mars par un point de côté à droite et de la fièvre. Dyspnée vive, douleur angoissante, toux très pénible, expectoration rouillée et visqueuse. Râles sibilants et ronflants disséminés. Température : 41°,1 dans la nuit, 40°,6 le matin. Délire nocturne. C'est seulement le 24 mars qu'apparaissent nettement de la matité et du souffle à la base droite. Défervescence le 26 et le 27. Râles sous-crépitants le 28.

Dosage le 29 mars. — P. I. = 13.

Obs. XLII. — Cadéo... (Juliette), âgée de 19 ans, entrée le 5 août 1899, salle Maurice Raynaud, n° 10.

Grossesse de quatre mois. Quelques troubles digestifs : langue blanche, *diarrhée* tenace, peu abondante, mais datant, paraît-il, de trois ans. Un peu de leucorrhée.

Dosage le 8 août. — P. l. = 13.

Obs. XLIII. — R... (Jeanne), âgée de 24 ans, entrée le 15 novembre 1899, salle Maurice Raynaud, n° 9.

Méningite tuberculeuse. Craquements humides au sommet droit. Expectoration muco-purulente. Température : 39°.

Les jours suivants, le malade se plaint de vomissements et de céphalalgie : les vomissements s'arrêtent mais la céphalalgie persiste.

On constate le 23 une légère parésie faciale gauche, avec troubles

de la parole (voix nasonnée). Délire la nuit; somnolence pendant le jour. Pupille gauche un peu dilatée.

Somnolence progressive. Pas de paralysie nette au niveau des membres.

Le 26 novembre, la malade ne répond plus aux questions. Rétention d'urine. Urines albumineuses. Pas d'urobiline.

Le 30, coma, mort.

Autopsie. — Méningite tuberculeuse de la base, avec traînées de granulations le long de la scissure de Sylvius de chaque côté. Sommet du poumon droit en voie de ramollissement. Granulations miliaires discrètes dans les deux poumons. Caverne caséeuse dans le rein droit. Foie : 1 250 grammes, congestionné. Pas de tubercules visibles.

Dosage le 28 novembre. — P. I. = 13.

Obs. XLIV. — Bourl... (Victor), âgé de 60 ans, ébaucheur de verre, entré le 28 février 1800, salle Parrot, n° 11.

Ostéosarcome de la colonne vertébrale. Entré pour des douleurs abdominales continues, augmentées par la position horizontale. Au palper on sent une tumeur volumineuse, dure, profonde, occupant la partie supérieure gauche de l'abdomen, indépendante de la rate, d'après les résultats de la phonendoscopie. Les ganglions inguinaux sont un peu tuméfiés et durs. Pas de fièvre. Le malade est maigre et un peu pâle. Observé pendant quatre mois, il ne maigrit pas. Le sang renferme : globules rouges : 3 500 000; globules blancs : 7 200, avec formule leucocytaire normale.

La tumeur n'augmente pas, les douleurs persistent.

Envoyé dans un service de chirurgie, le malade est opéré le 27 juillet. Une laparotomie exploratrice permet de reconnaître une tumeur rétropéritonéale dont on n'enlève qu'un fragment. Mort le 28 juillet.

Autopsie : ostéosarcome de la colonne vertébrale.

Dosage le 2 juillet. — P. I. = 13.

Obs. XLV (communiquée par M. Oppenheim). — Duv..., âgée de 49 ans, entrée le 5 août 1899, salle Colin, n° 17.

Cancer de l'estomac. Malade depuis neuf mois. Anorexie, hématémèses répétées. Amaigrissement extrême. Faciès cachectique. On sent à la palpation une grosse tumeur dure et peu mobile au niveau de la région épigastrique. Ganglions sus-claviculaires augmentés de volume. Morte le 14 septembre.

Autopsie : cancer occupant toute la partie antérieure de l'estomac. Pas de noyau hépatique.

Dosage le 17 août. — P. I. = 13.

Obs. XLVI. — G... (Auguste), 41 ans, mécanicien, entré le 25 octobre 1899, salle Parrot, n° 32.

Pleurésie droite, ayant débuté il y a 10 jours par un point de côté.

Signes d'épanchement pleural droit abondant. En avant, sous la clavicule droite, vibrations thoraciques exagérées. Le malade est dyspnéique. Toux fréquente. Expectoration muco-purulente assez abondante, pas de fièvre.

Ponction le 28; on retire 1 lit. 100 de liquide séro-fibrineux clair.

Les jours suivants la température s'élève légèrement (38°,9). Le malade sort non guéri le 8 novembre.

Dosage le 27 octobre. — P. l. = 12.

Obs. XLVII. — Duf... (Joseph), âgé de 64 ans, ajusteur, entré le 6 septembre 1899, salle Parrot, n° 6.

Emphysème et bronchite chronique. Le 3 octobre apparaît un peu de *subictère* avec quelques douleurs vagues dans l'hypochondre droit. Les téguments et les conjonctives sont légèrement colorés, en revanche pas de pigments biliaires dans l'urine, qui prend cependant une coloration acajou par l'acide nitrique, ni dans le sérum. Le subictère disparaît en 4 ou 5 jours.

Le 20 octobre, nouvelle poussée de subictère avec pigments biliaires dans le sérum sanguin et dans l'urine, qui donne la réaction de Gmelin. Selles légèrement décolorées. Foie très peu augmenté de volume. Douleurs vagues dans l'hypochondre droit.

Bon état général. Urines du 25 octobre : 2850 cent. cubes; urée : 21 gr. 2. Réaction de Gmelin. Urobiline et chromogène.

Dosage le 25 octobre. — P. l. = 12.

Obs. XLVIII. — Su... (Dominique), âgé de 52 ans, ornemaniste, entré le 17 août 1899, salle Parrot, n° 21.

Ulcère de l'estomac. Soigné il y a un an pour une colique hépatique. Depuis 2 mois, il éprouve des douleurs sourdes à la région épigastrique, douleurs d'abord vagues, puis nettement circonscrites en un point situé immédiatement au-dessous de l'appendice xyphoïde. Cette douleur fixe présente quelques irradiations rétro-sternales. La position demi-couchée sur le côté droit soulage notablement le malade, mais d'une façon passagère. Au début de la maladie, il s'est produit, paraît-il, deux vomissements noirs et un vomissement de sang rouge de la valeur d'un verre environ. Les selles étaient noires de temps en temps. Le malade ne prend que du lait; il a maigri de 5 à 6 kilos. Son teint est anémique, un peu jaunâtre. La douleur épigastrique est très limitée et exaspérée par la pression. On ne sent au palper aucune tuméfaction, mais seulement une certaine tension de la paroi abdominale. Il y a quelques ganglions inguinaux indurés. Pas de ganglions sus-claviculaires. Urée des 24 heures : 7 grammes. En raison de l'âge du malade, de son teint, de l'hypoazoturie, de la marche progressive de la maladie, on porte le diagnostic de cancer de l'estomac.

Dosage le 21 août. — P. l. = 11.

Le 22 août, dans la journée, le malade se plaint de douleurs vives. Il a des vomissements et de la diarrhée. La température, qui était de 37°,4 le matin, monte à 38°.

Le 23 août, à la visite du matin, les douleurs abdominales sont très vives, la température est de 38°,4, l'abdomen est un peu distendu. Pendant qu'on examine le malade, il est pris de dyspnée angoissante, pâlit, est secoué de quelques mouvements convulsifs; la respiration se ralentit, le pouls devient filiforme et le malade meurt.

A l'AUTOPSIE, on trouve une perforation sur la face antérieure de l'estomac, au voisinage du pylore et puis de la petite courbure.

Elle occupe le fond d'un ulcère à bords calleux, large comme une pièce de 2 francs. Le foie est gros et mou, les poumons présentent quelques tubercules, le cœur est légèrement surchargé de graisse. Il n'y a pas de lésions de l'encéphale.

OBS. XLIX. — Mar... (Alexandre), âgé de 40 ans, journalier, entré le 26 mars, salle Parrot, n° 10.

Pneumonie chez un alcoolique. Subictère, urobilinurie, délire.

Pneumocoques dans le sang (cultures sur gélose). Mort le 29 mars. Pas d'autopsie.

Dosage le 1er avril. — P. l. = 11.

OBS. L. — Otten... (Auguste), 52 ans, mécanicien, entré le 15 mai 1899, salle Parrot, n° 22.

Tuberculose pulmonaire avec cavernes. Température oscillant autour de 39°. Sorti amélioré le 26 juillet.

Dosage le 23 mai. — P. l. = 11.

OBS. LI. — Perr..., 25 ans, entré le 19 juin 1899, salle Lorain, n° 17

Tuberculose pulmonaire du sommet droit; congestion de la base du poumon gauche; presque pas de fièvre; bon état général; amélioration rapide. Sorti le 28 juillet.

Dosage le 23 juin. — P. l. = 11.

OBS. LII. — Cuc..., 29 ans, entré le 17 avril 1899, salle Lorain.

Tuberculose pulmonaire, cavernes; fièvre hectique; urobilinurie. Sorti amélioré le 17 juin.

Dosage le 28 avril. — P. l. = 10.

B. — *Deuxième degré. Hypolipasie forte.*

OBS. LIII. — Mich... (François), âgé de 54 ans, terrassier, entré le 4 juin 1899, salle Parrot, n° 14.

Rhumatisme articulaire aigu, 4e attaque. La 1re survint à 25 ans, la 2e à 40 ans, la 3e à 51 ans. L'attaque actuelle a débuté par une angine il y a une dizaine de jours; les genoux ont été surtout pris; actuelle-

ment il y a peu de douleurs aux genoux, mais les articulations des doigts sont très douloureuses. Température : 39°,8. Urines foncées, indican et beaucoup d'urobiline. Pouls rapide; arythmie cardiaque et souffle systolitique à la pointe. Râles ronflants et sibilants dans toute la poitrine. Foie gros et douloureux.

Le salicylate de soude, à la dose de 3 grammes, est mal toléré : bourdonnements d'oreilles, vomissements. Applications de salicylate de méthyle.

Le 8 juin, râles crépitants et sous-crépitants aux bases. On donne deux bains par jour.

Le 7 juillet, un peu d'albumine dans l'urine. Œdème des jambes. Le cœur est toujours faible et irrégulier. Un peu de délire. Le foie augmente de volume et descend jusqu'à l'ombilic.

Crachats hémoptoïques le 15 juillet. L'œdème remonte jusqu'à la paroi thoracique. Diarrhée abondante et fétide. Pouls à 150.

Mort le 23 juillet. Pas d'autopsie.

Dosage le 7 juillet. — P. l. = 9.

Obs. LIV. — Bonnen... (Édouard), âgé de 42 ans, infirmier, entré le 28 février 1899, salle Lorain, n° 32.

Tuberculose aiguë. Dyspnée vive. Température oscillant entre 38°,5 et 39°,5. Mort le 9 avril 1899.

Dosage le 8 avril. — P. l. = 9.

Obs. LV. — Courc..., salle Parrot, n° 3.

Tuberculose. Fièvre hectique. Mort le 35 mai. A l'autopsie, cavernes pulmonaires.

Dosage le 28 avril. — P. l. = 9.

Obs. LVI. — Pég... (Claude), âgé de 58 ans, livreur, entré le 10 avril 1899, salle Lorain, n° 9.

Abcès froid de la partie inférieure et postérieure du thorax, du côté gauche. Cette tumeur est récente; elle est molle, fluctuante, grosse comme un œuf, à large base, indolore, non mobile sur les plans profonds. Submatité du côté gauche. Faciès pâle, état cachectique assez prononcé.

Le 3 mai, ponction aspiratrice, qui donne issue à un demi-litre de pus blanc laiteux. Le lendemain la tumeur s'est en partie remplie.

Passé le 14 mai dans le service de chirurgie.

Opéré pour des foyers osseux tuberculeux multiples. Encore vivant le 18 octobre, mais très mauvais état général.

Dosage le 6 mai. — P. l. = 9.

Obs. LVII. — Gr... (Basile), âgé de 29 ans, charretier, entré le 8 août 1899, salle Parrot, n° 13.

Fièvre typhoïde grave. État adynamique; le malade urine sous lui.

Pouls faible et rapide (100 pulsations). Ventre très ballonné. Taches rosées. Diarrhée fétide. Expectoration abondante; râles disséminés dans toute la poitrine.

Le 15 août, prostration. Séro-diagnostic négatif.

Le 18 août, aphonie avec douleurs laryngées; mais l'examen laryngoscopique montre l'intégrité de la muqueuse.

La ponction de la rate permet de cultiver le bacille d'Eberth à l'état de pureté. En employant les cultures de ce bacille, on obtient une séro-réaction positive.

Le 27 août, légère amélioration.

Le 1er septembre, la fièvre remonte, le météorisme abdominal et la diarrhée reparaissent. Hémorrhagies intestinales le 1er, le 3, le 4, le 6 et le 7 septembre.

Le 15 septembre le malade entre en convalescence.

Le 25 septembre, écoulement purulent par l'oreille droite.

Le malade commence à bien s'alimenter (4e degré).

Le 17 octobre, le malade se plaint de sa jambe droite. On sent au niveau du péroné (tiers supérieur) une zone d'empâtement profond, très douloureuse à la pression.

Les jours suivants cette zone s'étend, les douleurs sont de plus en plus vives, pas de fièvre. La peau devient tendue, œdémateuse et rosée. Incision le 28 octobre; il s'écoule un pus abondant dont l'ensemencement donne des cultures de streptocoques.

1er Dosage le 9 août. Sérum lactescent. — P. l. = 12;

2e Dosage le 17 août. Sérum lactescent. — P. l. = 11;

3e Dosage le 21 août. Le sérum n'est plus lactescent. — P. l. = 10;

4e Dosage le 28 août. — P. l. = 9.

Urines, 850 centimètres cubes; urée : 11 gr. 6;

5e Dosage le 23 octobre. — P. l = 8.

Urines : 1 820 centimètres cubes; urée : 30 gr. 3.

Après l'opération, la convalescence se poursuit régulièrement; le malade engraisse. La plaie est presque cicatrisée (2 déc.).

6e Dosage le 29 novembre. — P. l. = 14.

Obs. LVIII (communiquée par M. Oppenheim). — Math... (Antoine), âgé de 36 ans, charretier, entré le 5 août 1899, salle Axenfeld, n° 16.

Pneumonie gauche. Malade alcoolique, absinthique. Hyperthermie (41°,4). Albuminurie. D'abord période d'excitation avec délire et tremblement. Bains chauds à 37°. Puis adynamie et mort le 14 août.

Dosage le 12 août. — P. l. = 8.

Obs. LIX. — Rich... (Antoine), âgé de 39 ans, employé, entré le 20 décembre 1898, salle Parrot, n° 18.

Dégénérescence amyloïde. Abcès du foie pris pour une pleurésie purulente. Amaigrissement, anorexie depuis 3 semaines avant son entrée.

Fièvre (de 38° à 39°). Pas de signes de tuberculose, pas d'albumine; cachexie prononcée, grande faiblesse.

Vers le mois de mars, point de côté à droite; on constate de la matité à la base droite avec abolition des vibrations et souffle lointain: le foie est abaissé notablement. Un peu d'œdème de la paroi thoracique et des jambes. Plusieurs ponctions donnent issue à du pus stérile. La cachexie s'accentue, la fièvre persiste. L'urine renferme un peu d'albumine, de l'urobiline et du chromogène. Mort le 28 mai 1899.

AUTOPSIE : Vaste abcès du foie, refoulant en haut le poumon, qui adhère au diaphragme aminci. Foie : 2350 grammes; rate : 225 grammes; reins : 310 grammes. Dégénérescence amyloïde de ces viscères.

1er Dosage le 29 mars 1899. — P. l. = 14;
2e Dosage le 6 mai. — P. l. = 8.

OBS. LX (communiquée par M. Oppenheim). — Voin..., âgée de 46 ans, lingère, entrée le 12 août 1899, salle Colin, n° 7.

Cancer du pylore. Anorexie datant de 3 mois. Vomissements répétés, alimentaires, non sanguins. Au palper, légère induration entre l'ombilic et les fausses côtes droites. Amaigrissement considérable.

Gastro-entérostomie le 22 août. Suites opératoires bonnes, mais la cachexie progresse. Mort le 21 septembre. A l'autopsie, cancer du pylore sans oblitération complète de l'orifice. Pas de généralisation hépatique.

Dosage le 17 août. — P. l. = 8.

OBS. LXI. — Berg... (François), âgé de 55 ans, piqueur de travaux publics, entré le 26 mars 1899, salle Lorain n° 15.

Phtisie pulmonaire avec cavernes. Fièvre (38°,6). Cachexie progressive, diarrhée. Mort le 11 mai 1899.

AUTOPSIE : Cavernes pulmonaires. Foie gras (1400 gr.).

Dosage le 8 avril. — P. l. = 8.

OBS. LXII. — Dub... (Fortuné), âgé de 33 ans, typographe, entré le 26 mai 1899, salle Parrot n° 3.

Phtisie pulmonaire avec cavernes. Fièvre (38° à 38°,8). État cachectique. Mort le 30 juin.

AUTOPSIE : Cavernes pulmonaires et infiltration tuberculeuse des deux poumons. Foie gras.

Dosage le 23 juin. — P. l. = 8.

OBS. LXIII. — Petith... (Henri), âgé de 20 ans, épicier, entré le 18 juin 1899, salle Parrot n° 13.

Pyosepticémie. Malade depuis 2 jours : céphalalgie, fièvre, diarrhée persistant après un purgatif, insomnie. Le faciès est vultueux, la langue sèche; selles ocreuses, rate un peu augmentée de volume; quelques signes de bronchite légère, un peu de dyspnée. La température, à 39°, 2 le jour de l'entrée, monte le lendemain à 39°,7, et le surlendemain à 40°, 2. Urines foncées, léger nuage albumineux, pas d'urobiline.

On porte le diagnostic de fièvre typhoïde au début. Bains froids à à partir de 20°.

Mais par la suite, la température devient assez irrégulière, descendant parfois vers 37° et montant jusqu'à 40°,2; le pouls est très variable d'un moment de la journée à l'autre; il monte à 120 et tombe à 60, quoique ses variations concordent avec celles de la température. Le cœur faiblit, les battements sont sourds. Le séro-diagnostic est négatif; la ponction de la rate ramène quelques gouttes de sang, dont l'ensemencement reste stérile. Il n'y a pas de taches rosées.

Le malade se plaint de douleurs à la base du thorax du côté gauche. Il y a de la submatité en arrière de ce côté. L'espace de Traube est conservé. Dans la nuit du 4 au 5 juillet, expectoration presque subite d'une trentaine de grammes de pus jaune sale. L'examen histologique de ce pus y révèle la présence de divers microbes, entre autres de streptocoques en amas. Quelques jours après, souffle aux deux bases. surtout à droite. Diarrhée fétide et abondante. Adynamie prononcée. Une ponction faite à la base gauche, le 11 juillet, ramène un peu de liquide séro-floconneux (50 grammes environ), contenant des globules de pus, et donnant des cultures de staphylocoques et d'un bacille colîforme. Mort dans la journée.

Autopsie. Liquide louche et fausses membranes dans les deux plèvres. Aux deux bases des poumons, induration du parenchyme, qui contient quelques petits abcès gros comme des noisettes; à gauche, il en est un du volume d'une noix, vide, à parois ramollies. Pas d'endocardite. Foie mou et congestionné. Rate ramollie, volumineuse (400 grammes). Reins pâles par places. Pas d'ulcérations intestinales. Le sang recueilli à l'autopsie a donné des cultures de staphylocoques et de protéus.

Dosage le 5 juillet. — P. I. = 7.

Obs. LXIV. — Rém... (Henri), âgé de 64 ans, polisseur, entré le 30 juillet 1899, salle Parrot, n° 30.

Athérome. Insuffisance aortique. Péricardite. Faciès pâle, cachexie très prononcée. Œdème des membres inférieurs. Pouls lent (40) et irrégulier. Souffle au deuxième temps à la base. Pas d'albuminurie. Urobilinurie. Dyspnée assez vive; quelques râles aux bases. Urée : 9 gr. 5 en 24 heures. Dans les derniers jours, augmentation de la matité cardiaque, disparition du souffle et assourdissement des bruits de cœur. Mort le 7 septembre.

Autopsie. Péricardite séro-fibrineuse. Insuffisance aortique. Cœur hypertrophié et dilaté. Foie un peu cirrhotique.

1er Dosage le 19 août. — P. I. = 11;
2e Dosage le 28 août. — P. I. = 7.

Obs. LXV. — Lamdh... (Jacques), âgé de 67 ans, journalier, entré le 13 août 1899, salle Parrot, n° 7.

Athérome. Asystolie. Arythmie cardiaque, dypsnée permanente. Œdème des membres inférieurs. Foie gros et douloureux. Urine : 500 grammes; albumine, urobiline, pigment rouge brun et indican. Léger ictère. Apoplexie pulmonaire. Subdélire la nuit. Sorti le 14 septembre, emmené par sa famille, et presque mourant.

1er Dosage le 16 août. — P. l. = 8.

2e Dosage le 30 août. — P. l. = 7.

Obs. LXVI. — Mag... (Léon), âgé de 48 ans, tôlier, entré le 18 juillet 1899, salle Parrot n° 21.

Granulie. Fièvre (40°,3); dyspnée vive, sans rapport avec les signes physiques (quelques râles sous-crépitants disséminés), crachats adhérents, striés de sang. Hémoptysie le 27 juillet; subdélire. Foie douloureux et un peu tuméfié; subictère le 5 août; insuffisance glycolytique par l'épreuve de l'injection sous-cutanée de 10 grammes de glycose. Urobiline et pigment rouge brun dans le sérum et l'urine. Mort le 7 août.

Autopsie. Poumons infiltrés de tubercules miliaires, avec quelques petits tubercules crétacés aux sommets. Foie : 1430 grammes, infiltré de granulations miliaires. Rate : 370 grammes. Cœur surchargé de graisse, teinte feuille-morte.

Dosage le 25 juillet. — P. l. = 7.

Obs. LXVII. — Rob... (Georges), âgé de 22 ans, journalier, entré le 4 juin 1899, salle Lorain, n° 21.

Phtisie pulmonaire avec signes caverneux, fièvre. Œdème du membre inférieur gauche depuis quelques jours. Taches purpuriques sur les deux jambes. Léger nuage albumineux dans l'urine. Œdème du membre inférieur droit le 10. Mort le 22 juin.

Autopsie. Grosses cavernes pulmonaires. Foie gros (1600 grammes), mou, décoloré partiellement. Reins gros (250 et 150 grammes) avec un piqueté hémorrhagique. Ulcérations intestinales. Thrombose de la veine cave inférieure et des veines crurales.

Dosage le 8 juin. — P. l. = 7.

Obs. LXVIII. — Barr..., âgé de 50 ans, entré le 17 mars 1899, salle Lorain, n° 13.

Débilité mentale. Cachexie progressive : amaigrissement, diarrhée, mélæna. Mort le 9 août. A l'Autopsie, *tuberculose fibreuse* des deux poumons.

Dosage le 7 août. — P. l. = 7.

Obs. LXIX. — Bill..., âgé de 48 ans, homme de peine, entré le 7 juin 1899, salle Parrot, n° 25.

Phtisie pulmonaire. Fièvre hectique. Mort le 8 septembre.

Dosage le 22 août. — P. l. = 7.

Obs. LXX. — Calv..., âgé de 48 ans, frappeur, entré le 25 septembre 1899, salle Parrot, n° 16.

Tuberculose pulmonaire et intestinale. Craquements humides au sommet gauche; diarrhée intense et fétide, amaigrissement extrême; la faiblesse est telle que le malade peut à peine parler. La température, après quelques grandes oscillations, est tombée à 37°. Urines du 23 octobre : 1100 centimètres cubes; urée : 21 gr. 13. Mort le 6 novembre.

Autopsie. Cavernes pulmonaires. Ulcérations tuberculeuses de l'intestin. Foie gros (1800 grammes) et pâle.

Dosage le 25 octobre. — P. l. = 6.

Obs. LXXI. — Courb... (François), passementier, 58 ans, entré le 8 octobre, salle Lorain, n° 16.

Cancer de l'estomac, non soupçonné. Le malade dit avoir commencé il y a 3 semaines à perdre ses forces. Anorexie complète. Pas de vomissements ni de diarrhée, mais seulement amaigrissement rapide. A craché quelques filets de sang. Le malade est très maigre; essoufflement facile. Teinte terreuse de la face et des téguments. Pas de troubles digestifs sinon anorexie presque complète. Pas de douleurs dans la région épigastrique. Foie mou, augmenté de volume. On ne sent rien à la palpation de l'abdomen. Légère submatité sous la clavicule droite avec affaiblissement du murmure vésiculaire. Urines du 21 octobre : 1050 centimètres cubes; urée : 17 gr. 29; urobiline et chromogène.

Le malade se cachectise rapidement. Mort le 24 octobre.

Autopsie : cancer en nappe au niveau de la petite courbure de l'estomac; noyaux multiples de cancer secondaire du foie. Tuberculose fibreuse légère au sommet du poumon droit. Rien au pancréas.

Dosage le 21 octobre. — P. l. = 5.

Obs. LXXII. — Gat... (Ernestine), âgée de 35 ans, entrée le 7 mai 1899, salle Maurice Raynaud, n° 18.

Cancer utérin. Cachexie extrême, métrorrhagies, diarrhée. Mort le 27 juillet. A l'Autopsie, cancer ayant envahi tout le petit bassin.

Dosage le 7 juillet. — P. l. = 5.

Obs. LXXIII. — Magn..., âgé de 56 ans, fruitier, entré le 6 juillet 1899, salle Parrot, n° 8.

Tuberculose pulmonaire. Cavernes, diarrhée, fièvre, amaigrissement. Mort le 21 juillet.

Dosage le 19 juillet. — P. l. = 5.

Obs. LXXIV. — Val... (Léon), âgé de 35 ans, comptable, entré le 16 mai 1899, salle Lorain, n° 8.

Tuberculose pulmonaire. Fièvre hectique, cavernes. Amaigrissement extrême. Mort le 24 juillet.

Autopsie. Cavernes pulmonaires bilatérales. Foie gras.

Dosage le 19 juillet. — P. l. = 5.

L'étude des observations qui précèdent donne lieu à plusieurs remarques.

Tout d'abord, un simple coup d'œil jeté sur le premier groupe, celui des *hyperlipasiques*, révèle un fait frappant : c'est qu'il est composé en grande majorité de diabétiques. En effet, sur 9 individus qu'il comprend, 7 sont des diabétiques. Ajoutons qu'un autre malade, atteint de myxœdème, avait eu parfois de la glycosurie alimentaire et même de l'insuffisance glycolytique, état caractérisé par l'incapacité des tissus à retenir le glycose introduit sous la peau, suivant le procédé institué par l'un de nous avec M. Émile Weil.

Toutefois il ne faudrait pas en conclure qu'il y ait un rapport nécessaire entre l'insuffisance glycolytique et l'hyperlipasie. Car l'insuffisance de la glycolyse peut se rencontrer chez des tuberculeux cachectiques qui sont généralement hypolipasiques; elle existait en particulier chez le sujet de l'observation LXVI, atteint de granulie, et dont le sérum ne donnait que 7 pour la lipase. D'autre part, le malade hyperlipasique de l'observation VIII n'avait pas d'insuffisance glycolytique. Même chez les vrais diabétiques, l'excès d'activité lipasique n'est pas constant. Ainsi notre relevé montre un cas de diabète avec sérum ortholipasique (obs. XXIV). D'ailleurs l'activité diminue quand les diabétiques se cachectisent : ainsi nous voyons la lipase tomber de 30 à 20 chez le diabétique de l'observation VII, de 21 à 16 chez celui de l'observation XIII. Aussi n'est-il pas surprenant que nous n'ayons trouvé que 18 chez le diabétique de l'observation XXIV, qui était un sujet âgé, amaigri et cachectique. La même remarque pourrait encore s'appliquer au tabès avec glycosurie légère et intermittente de l'observation XXXIII : le malade était très maigre et se nourrissait fort mal à cause de ses crises gastriques, et sa lipase n'était qu'à 16.

On peut dire, en somme, que l'hyperlipasie est fréquente dans le diabète, sans lui appartenir constamment ni exclusivement.

Il n'est pas sans intérêt de mettre en contraste cette augmentation de l'activité lipasique avec la diminution du

pouvoir glycolytique, qui est la règle dans cette maladie. Mais nos connaissances sur l'origine de la lipase sont encore trop incertaines pour que nous tentions de formuler une explication de cette hyperlipasie dans le diabète.

Le groupe des *ortholipasiques* comprend des affections très diverses, aiguës et chroniques. Notons parmi elles une fièvre typhoïde en pleine période d'état, mais à évolution parfaitement régulière, terminée sans la moindre complication. Signalons encore ce fait que, sur 23 cas de ce groupe, les affections aiguës ne comptent que 2 cas mortels (obs. XXII et XXVII), et que les affections chroniques étaient compatibles avec une assez longue survie.

Parmi les *hypolipasiques*, nous pouvons distinguer deux degrés, suivant que la diminution du ferment est faible ou forte. Le premier degré nous montre déjà une tendance, plus grande que dans le groupe précédent, à la gravité des maladies. Nous y relevons, en effet, sur 14 malades : 1 pneumonie mortelle, 1 autre grave avec ictère, 1 méningite tuberculeuse, 1 cancer, 1 ostéosarcome, 2 tuberculoses avancées, 1 ulcère gastrique terminé par perforation.

Enfin, si nous passons au second degré de l'hypolipasie, nous ne trouvons plus guère que des cas mortels à brève échéance. Les affections aiguës, au nombre de 6 (pneumonie, rhumatisme avec cardiopathie, septicémie avec petits abcès pulmonaires, phtisie aiguë), se sont terminées par la mort, sauf une fièvre typhoïde grave avec albuminurie, troubles cardiaques, hémorrhagie intestinale et phlegmon streptococcique, et parmi les malades atteints d'affections chroniques, au nombre de 16, la plupart ont succombé à l'hôpital : ce sont des phtisiques avancés, des cancéreux, un sujet atteint de dégénérescence amyloïde consécutive à un abcès du foie, un brightique avec péricardite. Un seul sujet a quitté vivant l'hôpital, c'est celui de l'observation LXV, atteint d'urémie, mais dans un tel état que le pronostic pouvait être considéré comme prochainement fatal. Un autre, atteint d'abcès froids multiples, demeure à l'hôpital et voit sa cachexie progresser lentement.

La diminution du pouvoir lipasique présente donc une cer-

taine valeur pronostique et peut être tenue pour un signe de fâcheux augure.

A cet égard, quelques observations méritent une mention particulière. Ainsi, chez le sujet atteint de septicémie (obs. LXIII), les accidents avaient débuté à la manière d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, et rien ne faisait soupçonner la gravité du pronostic. Mais après quelques jours d'observation, la ponction de la rate et l'épreuve du séro-diagnostic n'ayant donné que des résultats négatifs, et les taches rosées n'apparaissant point, le diagnostic de fièvre typhoïde fut écarté. Dès ce moment, le faible taux de la lipase nous fit songer à une affection plus grave que nous ne l'avions supposé primitivement, et la suite de l'évolution morbide montra que ces craintes étaient bien fondées.

Dans la fièvre typhoïde régulière, en effet, nous avons trouvé le pouvoir lipasique à 20 en pleine période fébrile, et dans la convalescence, à 15 chez un autre malade. Le cas où nous l'avons vu descendre à 12, puis à 8, était un cas grave, à durée prolongée, avec troubles cardiaques, albuminurie, entérorrhagies répétées et phlegmon streptococcique de la jambe.

Notons dans ce dernier cas ce fait intéressant, que l'activité lipasique s'est relevée avec le progrès de la convalescence et était remontée à 14 cinq semaines après l'ouverture du phlegmon[1].

Une autre remarque, qui peut être déduite de notre série d'observations, concerne l'abaissement du pouvoir lipasique chez les cancéreux. Les 4 cancéreux qui ont fait l'objet de nos recherches étaient hypolipasiques : nous avons trouvé le taux de 13 dans un cas de cancer de la face antérieure de l'estomac, celui de 8 dans un cas de cancer pylorique, enfin celui de 5, le plus bas de notre relevé, chez deux sujets : un homme atteint de cancer gastrique et examiné 3 jours avant

1. Depuis l'impression de ce travail, nous avons eu l'occasion de constater aussi l'augmentation du pouvoir lipasique pendant la convalescence, chez un sujet atteint de pleuro-pneumonie avec état typhoïde, urobilinurie et pigments biliaires dans le sérum sanguin. Le pouvoir lipasique, qui était de 9 pendant la période fébrile, remonta 15 jours après à 14, alors que la guérison était presque complète.

sa mort, et une femme atteinte de cancer utérin et parvenue à un degré de cachexie extrême.

Dans l'observation XLVIII, relative à un ulcère de l'estomac terminé par perforation, le diagnostic porté pendant la vie avait été celui de cancer; or le pouvoir lipasique n'était pas, chez ce malade cachectique, considérablement diminué, puisqu'il était à 11, et même nous étions un peu surpris de ne pas le trouver plus abaissé. Peut-être eussions-nous pu tirer de ce résultat une indication pour le diagnostic.

Le malade de l'observation XLIV portait au côté gauche de l'abdomen une tumeur volumineuse qui pouvait faire songer à un cancer, mais l'amaigrissement n'était pas rapide ni continu, l'urée n'était pas diminuée, la leucocytose faisait défaut; il s'agissait d'un ostéo-sarcome du rachis à évolution lente, et ce n'est pas, d'ailleurs, le progrès de la lésion qui a déterminé la mort, mais bien le choc opératoire : or l'activité lipasique n'était descendue qu'à 13.

Nous ignorons les conditions qui déterminent les variations morbides du pouvoir lipasique. Il ne semble pas que l'alimentation joue un très grand rôle dans ces variations, car chez plusieurs de nos malades, l'alimentation se faisait encore assez bien, malgré la diminution considérable du ferment.

L'excrétion de l'urée ne paraît pas être en rapport avec la lipase. Si, d'une manière générale, les sujets cachectiques et inanitiés qui ont peu de lipase éliminent aussi peu d'urée, on peut cependant rencontrer une proportion notable d'urée (21 et 17 gr.) dans des cas d'hypolipasie extrême (6 et 5 de lipase, obs. LXIX et LXXI). D'autre part, il est des sujets hyperlipasiques dont l'urée ne s'élève pas au-dessus de la normale. Ainsi, dans l'observation VII, nous trouvons avec 20 de lipase, 14 gr. 5 d'urée; dans l'observation IX, avec 24 de lipase, 18 d'urée. Et l'azoturie peut coexister avec l'ortholipasie, comme chez le diabétique de l'observation XXIV, qui avait 18 de lipase et 42 grammes d'urée.

La lipase agissant *in vitro* sur les graisses, il y avait lieu

de chercher si son activité dans le sang était en rapport avec l'engraissement et l'amaigrissement. On pouvait même théoriquement s'attendre à trouver la lipase abondante chez les sujets en train de maigrir et insuffisante chez les obèses. Or il n'en est rien, et dans notre relevé, au contraire, des sujets obèses, bien nourris, ont un taux assez élevé, tandis que des sujets cachectiques, amaigris, ont un taux peu élevé. C'est que l'obésité et la maigreur ne dépendent pas seulement de la destruction des graisses, mais aussi de leur production; c'est encore que la lipase ne fait que dédoubler les graisses en acide gras et glycérine sans les brûler complètement; elle n'a qu'un pouvoir saponifiant et non, comme le fait remarquer M. Hanriot, une action lipolytique [1]. D'autre part, nous ignorons comment elle agit — et même si elle agit — au sein des tissus de l'organisme vivant [2].

Il nous a paru intéressant de rechercher si le traitement thyroïdien pouvait exercer quelque influence sur la lipase. Or chez 2 sujets, l'un obèse (obs. VIII), l'autre myxœdémateux (obs. XV), l'ingestion de corps thyroïde a provoqué un abaissement de l'activité lipasique, bien que le sujet obèse, loin de diminuer de poids, eût au contraire engraissé de 4 kilos.

En somme, deux faits se dégagent de cette série de recherches : la fréquence de l'hyperlipasie chez les diabétiques et la signification fâcheuse de l'abaissement considérable de l'activité lipasique du sérum.

1. Hanriot, Sur la répartition de la lipase dans l'organisme (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 16 nov. 1896, t. CXXIII, p. 833).

2. Chez plusieurs hypolipasiques, nous avons pratiqué l'examen histologique du pancréas qui ne nous a pas révélé de lésions bien manifestes. Quant au foie, il était généralement infiltré de graisse, mais non d'une manière constante. Nous ne sommes donc pas en mesure d'établir un rapport entre l'état de ces deux organes et l'abaissement de pouvoir lipasique.

II

SUR UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA ATYPIQUE SYMÉTRIQUE DES CAPSULES SURRÉNALES

Par MM. G. CARRIÈRE et A. DELÉARDE
Professeurs agrégés à l'Université de Lille.

(PLANCHE I)

« L'histoire des tumeurs des capsules surrénales, écrivait Lancereaux dans son article du *Dictionnaire encyclopédique*, pèche par la base : elle manque d'un contrôle histologique minutieux. »

Rien n'est plus vrai.

Depuis quelques années, cependant, on semble sortir de cette béatitude contemplative, qui fait qu'on s'extasie devant une rareté anatomique et qui fait oublier le point intéressant, l'étude histologique sérieuse.

Parmi les tumeurs primitives des capsules surrénales les plus fréquentes comme les mieux connues sont assurément les adénomes, ainsi que cela ressort des recherches de Matteï, de Letulle, de Pilliet, Weinberg, Kelynack, Affleck, Sippy, Castaigne, Chailloux, Rolleston.

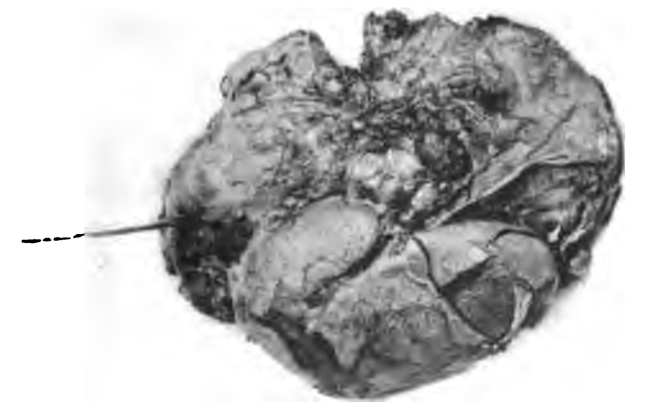
Le lipome est de beaucoup plus rare. Matteï en a rapporté 5 exemples.

Le lymphome est tout à fait exceptionnel. (Ashly.)

Le sarcome paraît être un peu plus fréquent. Il en existe des observations dues à Pilliet, Matteï, Shavago, Cohn, Caillé, Earle, Faurel, Minervini, Drozda.

Le fibrome est très rare. Trois observations typiques sont dues l'une à M. Letulle, l'autre à M. Luzzato, la troisième à Dagonet.





Masson & Cie, Éditeurs

Phototypie Berthaud

Quant aux cancers épithéliaux, ils sont relativement très rares.

Ball, en 1858, en rapporte un exemple. L'examen microscopique fort succinct lui fit reconnaître « des cellules cancéreuses et des noyaux libres ».

Hausman, plus près de nous, décrit un cas de cancer primitif de deux capsules surrénales avec noyaux métastatiques dans presque tous les organes, mais surtout dans l'intestin et l'estomac. La lecture de cette observation ne nous convainc pas que le cancer ait primitivement frappé les capsules surrénales.

Matteï, sur 1 301 cadavres, a trouvé deux cas de cancers des capsules surrénales. Dans les deux cas il y avait des métastases, et l'auteur ne démontre pas que la tumeur surrénale fut primitive.

Stybr, Sapelier, Sibby en rapportent aussi des exemples qui pèchent la plupart par l'insuffisance des recherches histologiques.

Collinet, enfin, en 1892, en apportait à la Société anatomique un exemple typique.

Nous avons eu la bonne fortune d'en recueillir une observation dans le service de M. le professeur Lemoine, à l'hôpital Saint-Sauveur de Lille. Étant donnée la rareté de ces faits, nous en avons profité pour en tirer tout le parti possible, et c'est le résultat de nos recherches que nous désirons exposer ici.

Observation du malade. — Beck..., Pierre, 54 ans, exerçant la profession de cérusier, entre à l'hôpital Saint-Sauveur, service du professeur Lemoine, le 3 mars 1899.

Antécédents héréditaires. — Inconnus.

Antécédents personnels. — Depuis vingt ans qu'il travaille dans une fabrique de céruse, il a eu à plusieurs reprises des crises de colique saturnine, c'est tout ce qu'on relève dans son passé pathologique. Pas de syphilis avouée dont il ne porte du reste aucune trace. Alcoolique.

Il y a trois mois environ, il s'est aperçu que son ventre grossissait et devenait dur dans la région hépatique. Il n'éprouvait aucune douleur, mais seulement une sensation de pesanteur. Il ne tarda pas à percevoir lui-même une tumeur qui devenait peu à peu plus volumineuse, et qui occupait la partie supérieure du ventre; l'œdème des jambes, d'a-

bord vespéral, puis bientôt permanent, attira également l'attention du malade. Il entre à l'hôpital parce que ses forces ont diminué et que la station debout lui est pénible.

On constate le 3 mars, par la palpation, une tumeur dure, sans nodosités bien nettes, occupant presque tout l'abdomen et descendant à trois travers de doigt au-dessous de l'ombilic sur la ligne médiane, latéralement elle a envahi tout l'hypochondre droit, l'épigastre, et s'étend dans l'hypochondre gauche jusqu'à la ligne mamelonnaire. On suit facilement le bord inférieur de la tumeur qui est lisse et tranchant. Elle nage dans un liquide d'ascite assez abondant, car le ventre est gros et donne très nettement la sensation de flot à la percussion.

La matité splénique se distingue assez facilement de celle de la tumeur; elle est plus étendue que normalement, elle occupe 5 travers de doigt en hauteur sur 3 en largeur. On ne remarque aucune circulation complémentaire sous-cutanée.

Les membres inférieurs sont infiltrés d'un œdème blanc dur et non douloureux. Pas d'ictère ni de pigmentation de la peau ou de la muqueuse buccale.

L'état général est médiocre ; le malade a maigri depuis 3 mois, mais l'appétit est resté bon, la digestion est lente, les selles sont régulières.

Le malade ne se souvient pas d'avoir vomi du sang, il ne se plaint d'aucune douleur au niveau de l'estomac que l'on délimite difficilement à cause de la présence de la tumeur dans l'hypochondre gauche.

Cœur normal, artères dures et sinueuses, 75 pulsations à la minute.

Obscurité respiratoire aux 2 bases. — Pas de fièvre.

Quantité d'urine en 24 heures 800 centimètres cubes ; urée 8 grammes par litre, soit 8 grammes en 24 heures. Pas d'albumine ni de sucre.

En présence des symptômes relevés et des renseignements fournis par le malade, le diagnostic de cancer du foie qui s'imposait est porté.

15 mars : L'œdème augmente aux membres inférieurs, la cachexie et l'amaigrissement font des progrès, mais il n'y a pas d'ictère ni de coloration particulière de la peau.

26 mars : L'œdème a gagné la partie inférieure du tronc, le malade est très amaigri, l'appétit a diminué, les digestions devenues très difficiles sont suivies de diarrhées séreuses, verdâtres, sans aucune trace de sang. Enfin le malade succombe, le 28 mars, aux progrès de la cachexie.

Autopsie faite 24 heures après la mort.

A l'ouverture de l'abdomen il s'écoule du liquide en assez grande abondance. Le foie est volumineux, son poids est de 5160 grammes et présente l'aspect typique du cancer secondaire, avec des noyaux cancéreux blanchâtres, de volumes variables, disséminés dans son parenchyme. Les voies biliaires intra et extra-hépatiques sont libres.

La rate est un peu plus volumineuse qu'à l'état normal, mais on ne

trouve en aucun point de sa surface ni de sa coupe de noyaux cancéreux métastatiques.

L'estomac et l'intestin sont sains, ainsi que les organes génitaux et la vessie. Les poumons présentent quelques métastases sous-pleurales dures et blanchâtres. Ils sont emphysémateux et congestionnés par places. Les plèvres sont remplies de liquide.

Le cœur est sain. On trouve quelques plaques athéromateuses sur la face interne de la crosse aortique.

Rien à signaler du côté du système nerveux.

C'est du côté des reins ou plus exactement des capsules surrénales que nous trouvons les lésions les plus intéressantes. Les reins par eux-mêmes ne sont pas très profondément lésés. Ils ont conservé leurs formes et leurs dimensions normales. Leur face intérieure est lisse. Le hile et le pédicule vasculaire sont normaux. Il semble néanmoins que les reins soient légèrement atrophiés. Leur capsule est épaissie. La décortication est assez difficile, et dans cette opération on arrache des lambeaux de parenchyme. On trouve à la surface du rein droit un petit noyau cancéreux métastatique, gros comme un pois. Ce noyau est superficiel et capsulaire il s'arrache avec la capsule. A la coupe, les reins sont durs, crient sous le couteau, mais ne présentent pas à l'œil nu de sclérose manifeste.

Les reins droit et gauche sont englobés dans deux masses néoplasiques distinctes qui n'affectent avec eux que des rapports de voisinage. On peut en effet détacher complètement les reins de ces tumeurs, et l'on constate alors qu'ils en sont absolument séparés par la capsule épaissie et scléreuse. La tumeur englobe le rein comme une main qui saisit une orange : la photographie ci-jointe rend bien compte de cet aspect (planche I). Le rein droit et sa tumeur pèsent 940 grammes, le rein gauche et la tumeur pèsent 1250 grammes.

Étudions maintenant les caractères de ces tumeurs. Elles sont bombées irrégulièrement, mais ces bombures mêmes ne sont jamais extrêmement volumineuses et saillantes. Leur consistance est celle d'un placenta dont elles présentent un peu, du reste, l'aspect extérieur.

On trouve à la surface de ces tumeurs un réseau vasculaire assez prononcé et des fausses membranes qui font corps avec les parties voisines. Leur coloration est d'un blanc grisâtre avec îlots brunâtres irrégulièrement disséminés dans toute leur étendue.

La coupe est facile et l'on constate alors que la tumeur est uniformément constituée par un tissu grisâtre friable, très facile à déchirer, et dans lequel on enfonce le doigt sans efforts.

En exprimant la tumeur il s'écoule un suc lactescent, relativement abondant.

Au sein de ce tissu on trouve des suffusions hémorrhagiques assez vastes. En certains points ces suffusions hémorrhagiques rappellent les infarctus pulmonaires ocres. On trouve aussi des sillons irréguliers

crémeux, mais de consistance assez ferme, et des travées de sclérose. Celles-ci occupent de préférence la zone moyenne de la tumeur.

De distance en distance on trouve des îlots décolorés, de consistance molle et semi-caséeuse, qui, nous le verrons plus tard, correspondent à des parties dégénérées.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE. — Des fragments des différents organes et de la tumeur ont été fixés par les alcools, le sublimé acétique et le liquide de Müller. Après passage dans le toluol ils ont été inclus dans la paraffine et débités en fines coupes.

Ces coupes ont été colorées par la thionine phéniquée, l'hématéine et l'éosine; l'hématoxyline-éosine d'Ehrlich; l'orcanette acétique; le Biondi et la méthode de Weigert pour les fibres élastiques.

Voici les résultats de l'examen de ces coupes :

I. *Tumeurs.* — Les tumeurs ayant exactement la même structure à droite et à gauche, nous considérerons indistinctement les coupes de l'un ou de l'autre côté.

Les tumeurs sont enveloppées par une capsule qui provient sans doute de l'enveloppe fibro-celluleuse des capsules surrénales. Cette capsule est formée de fibres conjonctives anciennes, ondulées; c'est de la sclérose ancienne. Les vaisseaux qu'on y trouve sont frappés de péri-vascularite chronique. On ne trouve pas d'infiltration cellulaire, trace d'un processus évolutif aigu.

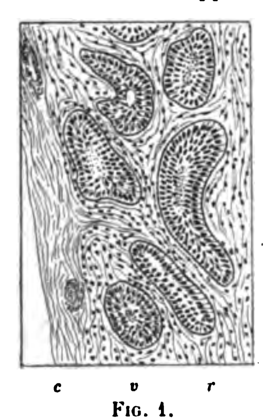


FIG. 1.
c Capsules fibro-conjonctives.
v Vésicule de Grandry dont l'épithélium a proliféré.
r Réticulum lymphoïde.

La couche des vésicules rondes de Grandry présente des altérations manifestes. Ces vésicules ne sont plus régulières, elles sont allongées et présentent des diverticules irréguliers. Leur paroi est normale quant à la charpente fibro-conjonctive, mais leur épithélium a proliféré. Les cellules épithéliales qui les constituent sont cylindriques au lieu de cubiques, et, au lieu d'être disposées sur une seule couche autour de la cavité, elles sont disposées sur plusieurs rangées.

Ces cellules épithéliales ont un protoplasma granuleux peu apparent. Leur noyau est rond ou légèrement ovoïde, à contour bien limité, à réseau chromatique énergiquement teinté et délicat, sans nucléole apparent. On trouve dans ces vésicules un exsudat légèrement granuleux qui est faiblement teinté par les colorants acides.

En certains points la zone des vésicules de Grandry est absolument méconnaissable. Celles-ci sont devenues, en effet, le point de départ d'une prolifération épithéliale telle que leur cavité a disparu et qu'on ne trouve plus que des amas épithéliomateux, extrêmement volumineux et sans limites précises.

Entre les vésicules de Grandry on trouve un réticulum fibrillaire très délié, analogue à un réticulum lymphoïde, et dans les mailles duquel on trouve des cellules conjonctives jeunes.

On trouve parfois, dans certains points, des granulations pigmentaires brunes disséminées dans cette partie. Tantôt elles sont libres, tantôt incluses dans les cellules conjonctives jeunes dont nous parlions plus haut.

Dans la zone trabéculaire l'aspect change et on ne reconnaît plus la structure normale. Ici on se trouve en pleine néoplasie. On trouve en effet des boyaux épithéliaux sous deux aspects différents :

a) Tantôt on constate sur les coupes que cette zone est constituée par des coulées de cellules épithéliales situées dans des sortes de tubulures plus ou moins régulières. Ces tubes, presque tous parallèles ou fasciculaires, s'enchevêtrent parfois d'une manière inextricable. Ils sont séparés seulement les uns des autres par un réticulum fibrillaire non élastique (méthode de Weigert). Ils renferment, disions-nous, des cellules épithéliales. Celles-ci y sont placées sans aucun ordre apparent. Elles sont de forme irrégulière, cylindriques, polygonales ou plus irrégulières encore. Leur contour est des plus nets, leur protoplasma homogène est amphophile, leur noyau est arrondi, parfois irrégulier et toujours constitué par un réticulum granuleux de chromatine avec un ou deux nucléoles. Jamais nous n'y avons trouvé de formes pseudo-coccidiennes ou parasitaires. Au contraire les mitoses abondent;

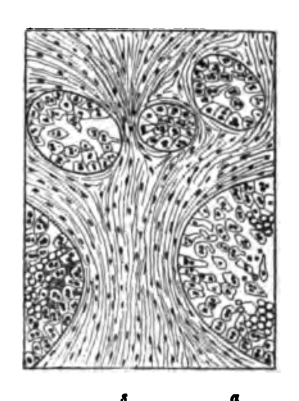


Fig. 2.
s Sclérose.
a Alvéole carcinomateuse.

b) Tantôt il y a en réaction conjonctive des tissus et l'on trouve alors des îlots épithéliaux au milieu de tissu de sclérose. Ce tissu de sclérose est adulte et dépourvu de fibres élastiques. On y trouve des vaisseaux atteints eux-mêmes de périvascularite. Ce tissu de sclérose forme donc des alvéoles ordinairement irrégulières et renfermant des cellules épithéliales atypiques. Ces cellules épithéliales sont en ce cas tassées les unes contre les autres sans interposition de substance unissante. Elles sont en général hypertrophiées et polymorphes : cylindriques, polyédriques, fusiformes, rondes, en raquette. Ces cellules ont les mêmes caractères que celles que nous



Fig. 3. — Boyaux épithéliomateux.

signalions tout à l'heure dans les trabécules. Les figures karyokinétiques abondent.

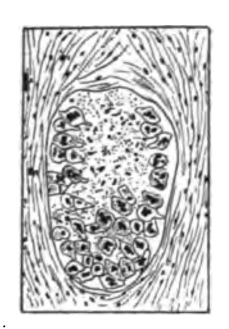
On trouve quelquefois au centre de ces îlots un vaisseau à parois embryonnaires.

Dans cette zone trabéculaire nous trouvons des suffusions hémorrhagiques. Tantôt celles-ci se sont faites en plein tissu trabéculaire et alors elles le dissocient plus ou moins, sans limites précises. On note alors une infiltration irrégulière de globules rouges ou de cristaux d'hématoïdine.

Tantôt ces hémorrhagies se font dans les alvéoles que nous décrivions tout à l'heure. Elles sont alors limitées par le tissu de sclérose et on trouve au milieu des globules rouges des lambeaux de cellules épithéliales atypiques.

La zone des cellules pigmentaires nous offre aussi plus d'une particularité intéressante. La disposition est à peu près la même que la précédente; ce qui les distingue, c'est l'infiltration pigmentaire.

Ici encore deux aspects : trabéculaire et alvéolaire. Dans les deux cas infiltration de pigment et de globules rouges. Ce pigment est noir, brun ou ocre. Il est constitué de granules arrondis de dimension à peu près toujours égale et de 16 à 70 fois plus petits que les globules rouges. Ces grains de pigments résistent aux acides faibles ou forts, organiques ou minéraux. Ils sont insolubles dans l'alcool, l'éther, le toluol, le chloroforme, l'alcool chargé d'HCl, les alcalis étendus. Ils se colorent en vert en présence du sulfure d'ammonium et en bleu au contact du cyanoferrure de potassium additionné d'HCl : ce sont les deux caractères des albuminates de fer.


FIG. 4. — Alvéoles infiltrés de pigments.

Ces granulations sont quelquefois libres, plus souvent incluses dans les cellules épithéliales. Ordinairement peu abondantes dans les régions trabéculaires, ce pigment abonde dans la zone des alvéoles d'épithélioma atypique. Dans certains points même les alvéoles ne renferment absolument que des grains de pigment et quelques débris de cellules. Jamais on n'en trouve dans le tissu de sclérose.

Lorsque les grains sont inclus dans les cellules ils sont ordinairement répartis dans le protoplasma, plus particulièrement autour du noyau.

La substance médullaire des capsules surrénales ne se distingue de la précédente que par l'absence de granulations pigmentaires. Ici, confusion absolue. Boyaux épithéliomateux, alvéoles d'épithélioma atypique, sclérose, foyers hémorrhagiques s'enchevêtrent sans aucun ordre. Nous ne reviendrons pas sur la structure de ces noyaux épithéliomateux ni sur celle des alvéoles épithéliaux. Nous dirons seulement qu'en cette

région on trouve assez souvent des alvéoles entiers dont les cellules ont subi la dégénérescence muqueuse, mais surtout une nécrose complète. En étudiant les stades de cette nécrose, on voit que le noyau commence à perdre son contour régulier; le réticulum chromatique se résout en granules irréguliers, ces granules deviennent de moins en moins chromatophiles. Le noyau se réduit enfin en une fine poussière, noyée dans le protoplasma dont il prend les réactions colorantes. La cellule perd ses contours et l'alvéole est alors rempli d'une poussière de granulations amphophiles. La sclérose n'offre rien de particulier. Pas de traces de fibres élastiques. Les foyers hémorrhagiques n'offrent rien de spécifique.

Enfin, s'il nous fallait spécifier davantage encore cette tumeur, nous dirions qu'il s'agit d'un épithélioma atypique hématode. On se rappelle en effet les suffusions hémorrhagiques et caverneuses de nos coupes : ce sont elles qui nous font employer ce qualificatif. Cornil et Ranvier, du reste, avaient depuis longtemps affirmé que le cancer des capsules surrénales était un carcinome encéphaloïde hématode.

Mais passons à l'examen des autres organes. Ici nous serons brefs.

II. *Foie*. — Le foie est presque complètement détruit et remplacé par une tumeur dont les nodules rappellent très exactement la tumeur primitive. Pour en suivre des degrés il convient d'étudier les nodules jeunes et de les suivre dans leur extension. Rien n'est plus facile.

Les nodules se développent en plein espace porte, au pourtour des artères hépatiques. Nous avons pu sur deux coupes voir l'embolus intra-artériel d'où est parti le nodule péri-artériel. Le nodule se développe donc excentriquement, refoulant autour de lui le tissu conjonctif et les organes qui y sont renfermés : veine porte, canaux biliaires. Ceux-ci sont aplatis, leur épithélium dégénéré. La veine porte est comprimée, atteinte d'endophlébite.

Ces nodules sont constitués par des cellules épithéliales polyédriques à protoplasma homogène amphophile, à noyau arrondi, dont le réseau chromatique est très énergiquement coloré. Ces cellules ont donc exactement le même aspect et la même structure que celle des tumeurs. Elles poussent parfois la ressemblance jusqu'à renfermer des granulations pigmentaires.

En grossissant, les nodules refoulent les lobules hépatiques voisins : les cellules sont aplaties, leur noyau granuleux, pâle, est parfois fragmenté. Les capillaires sanguins sont ectasiés.

A la longue, les nodules deviennent confluents et ne sont plus séparés que par des travées de sclérose plus ou moins épaisse. Le tissu conjonctif de l'espace porte réagit en effet au contact de la tumeur qui s'y développe. L'infiltration embryonnaire nous en fournit la preuve. A un moment donné la sclérose s'organise.

Parfois les noyaux se joignent, peut-être par rupture des bandes

scléreuses, pour former un seul alvéole dans laquelle des moignons de tissu conjonctif témoignent de cette rupture.

En ces cas les éléments cellulaires qui y sont contenus sont beaucoup moins typiques et on rencontre alors des cellules polymorphes, hypertrophiées et en hypergenèse.

Nous trouvons en un mot dans ce foie des nodules d'infection secondaire du même type : épithélioma atypique. Bien plus, nous retrouvons ici le même caractère hématode que nous signalions dans les tumeurs.

Nous avons remarqué, en effet, dans le foie l'existence de nombreux foyers hémorrhagiques, soit dans les tissus sains, soit plus ordinairement dans les aréoles épithéliomateuses.

III. *Poumons.* — Les noyaux pulmonaires présentent les mêmes caractères que la tumeur. Tous étaient sous-pleuraux. Ils étaient constitués par un réticulum fibrillaire extrêmement ténu, au milieu duquel on trouvait des cellules polyédriques, à protoplasma homogène amphophile, quelquefois chargé de grains pigmentaires; ce noyau arrondi à réseau chromatique très délié était très coloré. Souvent ces cellules renfermaient des figures mitosiques.

Le poumon était sain.

IV. *Reins.* — Ils ne présentent que quelques nodules sous-corticaux dont la structure est identique à celle que nous venons de donner pour les poumons. Nous n'y reviendrons pas.

Les reins sont atteints de néphrite mixte à prédominance interstitielle que nous ne décrirons pas, étant donné que ces lésions sont banales et typiques.

Cette enquête histologique ne pouvait laisser aucun doute sur la nature de la tumeur en présence de laquelle nous nous trouvions : c'était un épithélioma atypique.

La seule difficulté consistait à éliminer l'hypothèse d'un adénome symétrique des capsules surrénales. C'est souvent ainsi, en effet, que se présentent les adénomes de ces organes dont Pilliet a rapporté plusieurs exemples.

Quelques notions vont cependant nous permettre d'éliminer cette hypothèse. D'abord les adénomes n'atteignent jamais le volume de la tumeur à laquelle nous avions affaire. Le plus gros que nous ayons trouvé dans la littérature médicale avait le volume d'une grosse orange.

L'adénome est de forme généralement régulière; il ne présente pas de bosselures irrégulières, analogues à celle que nous avons décrite à la surface de ces tumeurs.

A la coupe on trouve, quand il s'agit d'adénome, un tissu à peu près uniforme. Ici rien de semblable. Les hémorrhagies n'existent jamais dans l'intérieur des adénomes; ici elles abondent.

Les adénomes présentent bien souvent aussi des îlots de dégénérescence graisseuse. Ici nous n'en trouvons aucune trace, ni macroscopiquement, ni microscopiquement (orcanette acétique).

Enfin l'adénome ne présente pas de noyaux métastatiques, ni d'envahissement secondaire des organes; or ici, on l'a vu, nous trouvons précisément ce caractère.

Pour ces raisons, nous étions déjà portés à croire qu'il s'agissait d'un épithélioma et non d'un adénome. Nous étions enfin définitivement convaincus par l'étude histologique minutieuse de nos coupes. La seule constatation d'un épithélium atypique dans les tubes, dans les boyaux ou dans les alvéoles suffisait à nous confirmer dans notre appréciation. Il s'agissait bien d'un épithélioma atypique.

Quel a été le point de départ de la néoplasie? de quelle zone des capsules est-elle partie?

Eh bien! nous croyons, qu'en ce cas, c'est de la zone des vésicules de Grandry et de la zone trabéculaire qu'est partie la tumeur.

Nous n'en voulons pour preuve que les caractères des cellules épithéliomateuses typiques que nous y rencontrons: cellules polyédriques, souvent chargées de graisse ou de pigment: ce sont les caractères des cellules de ces régions.

Est-il besoin de rappeler du reste que sur nos coupes nous avons, en quelques points, constaté la prolifération de l'épithélium qui tapisse les vésicules de Grandry, saisissant pour ainsi dire sur le fait le point de départ de la néoplasie?

Si maintenant, arrivés au terme de cette étude, nous jetons un regard en arrière et si nous étudions les diverses observations recueillies dans la littérature médicale, voici ce que nous en conclurons.

Le cancer épithélial primitif des capsules surrénales semble extrêmement rare. Il n'en existe que six observations dans la science, la nôtre fait la septième. Et encore quelques-

unes de celles-ci sont-elles douteuses et il n'est pas prouvé que, dans plusieurs cas, la tumeur ait été primitivement surrénale.

Le cancer épithélial frappe la capsule droite plus fréquemment que la gauche. Il peut être symétrique et frapper à la fois les deux capsules surrénales. Notre observation nous en fournit un bel exemple. Le cas d'Hausman était identique.

Le cancer épithélial des capsules surrénales s'observe de préférence de 50 à 60 ans, c'est-à-dire à un âge relativement avancé. Il a toujours été constaté chez l'homme.

Ordinairement il passe inaperçu. Presque toutes les observations sont d'accord et nous montrent *l'absence du syndrome addisonien*, l'absence de mélanodermie. Du reste, un bon nombre de tumeurs bénignes ou malignes des capsules surrénales se développent sans aucun symptôme addisonien.

Il ressort de la lecture des diverses observations que les symptômes observés sont des symptômes de compression, des symptômes de cachexie et d'intoxication.

Parmi les symptômes de compression, nous noterons l'œdème progressivement envahissant des membres inférieurs, du scrotum et de la paroi abdominale.

Les symptômes cachectiques sont ceux de tous les cancers : anorexie progressive, amaigrissement, perte de forces.

Les symptômes terminaux, enfin, sont des symptômes d'intoxication qu'il est logique d'imputer à la suppression fonctionnelle des capsules surrénales. Ce sont les vomissements, la diarrhée, la dyspnée, l'oligurie, la somnolence, le coma qui précède la mort.

Souvent on a perçu une tumeur abdominale. Mais cette tumeur est due ordinairement au foie ou à la rate et sa constatation contribue à égarer le diagnostic : on pense à un cancer de ces organes.

En résumé, jusqu'ici, aucun signe pathognomonique, aucun signe de présomption ne permet de reconnaître pendant la vie la lésion des capsules surrénales. On continuera donc

sans doute à la méconnaître jusqu'au moment où l'on se convaincra *de visu* de son erreur sur la table d'autopsie.

L'évolution du cancer épithélial des capsules semble relativement assez lente, bien qu'il soit impossible d'être fixé sur le début précis des accidents.

Il est évident que, dans le cas dont nous venons de retracer l'histoire, un diagnostic précoce n'eût probablement rien changé à l'affaire. Une intervention chirurgicale eût été impossible et nous aurions été obligés d'assister impuissants à l'évolution de la lésion.

III

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR L'EXCRÉTION DE L'URÉE

Par M. le D[r] Ed. **MAUREL**

Médecin principal de la Marine, Chargé du cours de pathologie expérimentale à l'Université de Toulouse.

Depuis le mois de janvier 1898, j'observe des animaux pour étudier l'action des variations de température dues aux saisons sur les dépenses de leur organisme ; et, dans ce but, j'ai choisi deux espèces animales ayant une alimentation tout à fait différente. Mon observation a porté en même temps sur des cobayes ne recevant que des aliments d'origine végétale, et des hérissons soumis à une alimentation exclusivement animale.

Depuis le début de ces expériences, pour étudier cette question :

1° J'ai pesé les animaux tous les jours avant de leur donner leur nourriture ;

2° J'ai pesé également, tous les jours, les divers aliments qu'ils ont ingérés, en réglant la quantité d'aliments mis à leur disposition sur la marche de leur poids, de manière à assurer une croissance régulière quand il s'agissait de jeunes animaux, et, quand il s'agissait d'adultes, de les maintenir à leur poids initial ;

3° Pour calculer la ration d'entretien qui, évidemment, était celle qui m'intéressait le plus, j'ai déduit la partie des aliments que je supposais avoir été immobilisée par la crois-

sance, quand le poids avait augmenté; et, dans le cas contraire, j'ai ajouté aux aliments dépensés ceux empruntés à l'organisme;

4° Enfin, j'ai pris tous les jours près des animaux les températures maxima et minima.

Les résultats de ces longues recherches seront exposés dans un autre travail qui comprendra ce qui a trait à *l'influence des saisons sur les dépenses de l'organisme.*

Mais, en outre, pendant que je poursuivais les recherches précédentes, il m'a paru intéressant de profiter de ces animaux que j'observais ainsi tous les jours depuis longtemps pour compléter l'étude d'une autre question qui m'avait déjà préoccupé pour l'homme, celle de *l'influence du régime sur l'excrétion de l'urée.*

Dans ces nouvelles expériences, j'ai donc étudié cette question sur le cobaye et sur le hérisson, animaux qui, quoique dépensant sensiblement le même nombre de calories, ont reçu, ainsi que je viens de le dire, une alimentation tout à fait opposée; et, de plus, pour donner encore plus de garantie à mes résultats, j'ai recommencé les analyses de l'urine à plusieurs époques différentes. Enfin toutes les analyses ont été faites par M. Saloz[1], chimiste expert, dont la compétence pour les recherches de ce genre est bien connue du corps médical de Toulouse, et qui en a fait une véritable spécialité. Je ne saurais trop le remercier de la complaisance qu'il a mise à me seconder dans ces recherches, et trop le féliciter du soin scrupuleux avec lequel il s'en est acquitté.

Ce sont ces analyses que je vais d'abord utiliser. Mais, de plus, ainsi que j'ai dit, comme j'avais déjà fait sur l'homme un certain nombre de recherches sur ce point, je les résumerai après avoir donné celles sur les animaux.

Nous aurons ainsi les résultats :

1° *D'un régime exclusivement végétal;*

2° *Ceux d'un régime exclusivement animal;*

3° *Ceux d'un régime mixte.*

1. Les animaux ont vécu dans mon laboratoire particulier, où j'ai pu les suivre à chaque instant; et les urines ont été portées, tous les matins, chez M. Saloz.

INFLUENCE D'UN RÉGIME EXCLUSIVEMENT VÉGÉTAL SUR L'EXCRÉTION DE L'URÉE.

Cette expérience, faite sur le cobaye, a été répétée quatre fois :

1° Pendant 5 jours, du 4 au 8 avril 1898 ;

2° Pendant 9 jours, du 22 au 30 avril 1898 ;

3° Pendant 8 jours, du 22 au 29 août 1899 ;

4° Pendant 5 jours, du 30 août au 3 septembre 1899.

Ces recherches forment ainsi deux groupes :

Le premier comprenant celles de 1898, et le second celles de 1899. Le premier groupe a un total de 14 jours, et le second de 13, soit en tout 27 jours.

Chacun de ces groupes correspond à un autre groupe d'expériences faites en même temps, et par conséquent aux mêmes températures sur le hérisson. Ce dernier animal et le cobaye se servent ainsi de terme de comparaison.

Pendant ces expériences, de même, du reste, que pendant plusieurs mois avant et après, ces animaux ont été nourris avec du blé et des carottes, alimentation qui leur convient fort bien, et les quantités ingérées chaque jour sont indiquées dans le tableau que je donne ci-après.

Ainsi que je l'ai déjà dit, ces quantités ont été réglées de telle manière que l'animal restât à son poids initial ou qu'il n'eût qu'une augmentation légère pour être sûr que la plus grande partie possible des aliments ingérés était digérée. On pourra voir que ce résultat a été obtenu en comparant le poids moyen pendant l'expérience avec le poids moyen des dix jours qui l'ont précédée. Ce dernier est porté sur le tableau.

Dans cette alimentation, la proportion des azotés aux hydrocarbonés[1] a été sensiblement de 1 à 5 pour les deux premières expériences, et de 1 à 6 pour les deux dernières.

Deux cobayes ont servi à ces recherches : l'un pour celles faites en 1898 ; et l'autre pour celles faites en 1899. Ce der-

1. Dans ce travail, je comprends sous le nom d'hydrocarbones les graines et les amylacés.

nier pesait environ 800 grammes et le premier dans les environs de 600 grammes. Enfin les températures moyennes ont varié de 13°,6 (expérience d'avril 1898) à 24°,5 (expérience d'août 1899).

Pour la première expérience, M. Saloz ne s'est pas contenté de faire le dosage de l'urée; il a tenu compte, en outre, de la quantité d'urine, de sa densité, et il a dosé l'acide phosphorique. Pour les autres, il n'a dosé que l'urée.

Pour les deux dernières, les quantités d'urine émises dans les 24 heures étaient très faibles; et, de plus, comme ces expériences étaient faites pendant des températures élevées, l'urine s'évaporait en partie et l'urée se déposait sur les parois du récipient. J'ai donc dû, pour être sûr d'avoir la totalité de l'urée, laver le récipient et joindre l'eau de lavage à l'urine. Il a donc été impossible de se rendre compte de la quantité et de la densité. Mais j'ai pu ainsi, et c'est ce qui, évidemment, importait le plus, recueillir sûrement la totalité de l'urée.

Ainsi, pour tenir compte de toutes les conditions qni m'ont paru susceptibles de modifier le résultat de ces expériences, tous les jours : j'ai pris les températures maxima et minima (col. II), j'ai pesé les animaux (col. III), et leur nourriture (col. IV), et, au moins, l'urée a été dosée (col. VI).

De plus, à la fin de chaque expérience, j'ai calculé :

1° Les quantités moyennes de substances azotées et hydrocarbonées contenues dans les aliments pris chaque jour (col. V).

2° J'ai ramené au kilogramme de poids les quantités d'aliments azotés pris chaque jour, et la quantité d'urée excrétée, et j'ai établi leur proportion (col. VII).

3° Enfin, de nouveau, en ramenant les quantités au kilogramme de poids, j'ai calculé les quantités d'azote ingérées avec ces aliments, celles contenues dans l'urée, et la proportion entre ces deux quantités (col. VIII).

Les résultats de ces observations et de ces calculs sont contenus dans les tableaux suivants.

TA

ANNÉES ET MOIS	TEMPÉRATURE — DEGRÉS MAXIMUM	TEMPÉRATURE — DEGRÉS MINIMUM	POIDS	ALIMENTS — BLÉ	ALIMENTS — CAROTTE	QUA — D'AZOTÉS
I	II		III	IV		
				gr.	gr.	gr.
						1re Expé
3e décade de mars 1898. .	12		542			
4 avril 1898.	12	9	560	33	45	»
5 —	13	11	572	27	50	»
6 —	14	12	562	23	45	»
7 —	15	11	571	26	35	»
8 —	16	13	575	33	35	»
Moyennes.	13,6		568	28,4	42	4,40
						2e Expé
2e décade d'avril 1898. . .	15,3		595			
22 avril 1898.	17	16	596	33	35	»
23 —	17	16	598	31	35	»
24 —	22	14	600	35	35	»
25 —	25	14	595	35	35	»
26 —	25	15	596	30	30	»
27 —	19	15	600	30	35	»
28 —	19	15	615	33	35	»
29 —	21	14	616	31	35	»
30 —	17	14	610	20	20	»
Moyennes.	17,6		603	31	33	4,67
1re décade de mai 1898 . .	17,4		616,7			
						3e Expi
1re décade d'août 1899. . .	24,5		787			
22 août 1899.	25	22	775	10	30	»
23 —	26	21	775	20	30	»
24 —	26	23	788	23	30	»
25 —	27	23	792	23	40	»
26 —	27	24	790	23	40	»
27 —	28	24	795	23	40	»
28 —	27	22	790	23	30	»
29 —	26	22	788	22	30	»
Moyennes.	26,5	226	787	21	34	3,28
	24,5					
						4e Expi
30 août 1899.	26	22	800	20	30	»
31 —	26	21	795	20	80	»
1er septembre 1899	27	20	805	20	80	»
2 —	27	21	780	10	80	»
3 —	27	22	778	15	80	»
Moyennes.	26,5	21,2	791	17	70	3,08
	23,8					

URINE			QUANTITÉ PAR JOUR ET PAR KIL. DE POIDS			QUANTITÉ PAR JOUR ET PAR KIL. DE POIDS D'AZOTE		
DENSITÉ	URÉE	ACIDE PHOSPHOR.	AZOTÉS	URÉE	PROPORTION p. 100.	DANS LES ALIMENTS	DANS L'URÉE	PROPORTION p. 100.
VI			VII			VIII		
… au 8 avril inclus 1898.								
1010	0,35	0,042	»	»	»	»	»	»
1011	0,34	0,041	»	»	»	»	»	»
1008	0,32	0,029	»	»	»	»	»	»
1012	0,45	0,048	»	»	»	»	»	»
1008	0,31	0,033	»	»	»	»	»	»
1009,8	0,354	0,038	7,74	0,62	8	1,19	0,28	23
… il au 30 avril 1898.								
.	0,40	»	»	»	»	»	»	»
.	0,35	»	»	»	»	»	»	»
.	0,37	»	»	»	»	»	»	»
.	0,31	»	»	»	»	»	»	»
.	0,31	»	»	»	»	»	»	»
.	0,33	»	»	»	»	»	»	»
.	0,23	»	»	»	»	»	»	»
.	0,23	»	»	»	»	»	»	»
.	0,34	»	»	»	»	»	»	»
.	0,32	»	7,74	0,53	7	1,19	0,23	20
… au 29 août 1899.								
.	0,136	»	»	»	»	»	»	»
.	0,158	»	»	»	»	»	»	»
.	0,295	»	»	»	»	»	»	»
.	0,241	»	»	»	»	»	»	»
.	0,082	»	»	»	»	»	»	»
	0,208	»	»	»	»	»	»	»
.	0,210	»	»	»	»	»	»	»
	0,171	»	»	»	»	»	»	»
.	0,187	»	4,14	0,237	6	0,63	0,109	17
… au 3 septembre 1899.								
	0,162	»	»	»	»	»	»	»
	0,112	»	»	»	»	»	»	»
	0,132	»	»	»	»	»	»	»
	0,201	»	»	»	»	»	»	»
.	0,137	»	»	»	»	»	»	»
.	0,149	»	3,88	0,188	5	0,60	0,086	14

Tel est le résumé des expériences faites sur le cobaye. Je pourrais, dès maintenant, présenter sur elles quelques observations, mais je pense qu'il est préférable de ne le faire qu'après avoir exposé celles sur le hérisson. On ne saisira que mieux les différences sur lesquelles je veux appeler l'attention.

INFLUENCE D'UN RÉGIME EXCLUSIVEMENT ANIMAL SUR L'EXCRÉTION DE L'URÉE.

Les hérissons, on le sait, se nourrissent principalement d'insectes et de mollusques. Ils sont donc organisés pour avoir une alimentation surtout animale. Ceux qui ont servi à ces expériences ont été nourris d'une manière exclusive pendant leur durée, ainsi du reste qu'avant et après, avec le tissu musculaire du cheval. C'est là une alimentation, j'ai pu m'en assurer depuis longtemps, dont ils s'accommodent fort bien.

Comme les cobayes, les hérissons étaient en observation depuis plusieurs mois quand j'ai fait mes expériences, et par conséquent leur alimentation était bien réglée. J'étais fixé sur la quantité de viande qu'il leur fallait pour les maintenir à leur poids initial, ou ne produire qu'une légère augmentation de poids. On pourra voir, en effet, que c'est ce qui a eu lieu en comparant le poids moyen pendant l'expérience avec celui des dix jours précédents (col. III).

Comme ces animaux ont toujours été nourris avec le tissu musculaire du cheval, je puis supposer que la proportion des azotés aux hydrocarbonés a peu varié. Or la viande de cheval étant une viande maigre, et étant admis en général que les viandes maigres ne contiennent que 5 p. 100 de graisse, et au contraire dans les environs de 20 p. 100 de substances albuminoïdes, nous arrivons à une proportion de 4 grammes de substances azotées pour 1 gramme de graisse.

On voit combien cette proportion est éloignée de celle de l'alimentation du cobaye, dans laquelle les azotés étaient aux hydrocarbonés dans la proportion de 1 à 5 et même de 1 à 6.

Il est vrai que cette grande différence diminue un peu si, au lieu d'apprécier ces proportions d'après le poids, on le fait d'après les calories que donnent les deux groupes d'hydrocarbonés, les amylacés et les graisses. En prenant cette base d'appréciation dans l'alimentation du cobaye, les azotés seraient aux hydrocarbonés dans la proportion approximative de 1 à 4 ou à 5; et dans l'alimentation du hérisson, dans la proportion de 2 à 1. Mais, on le voit, quoique diminuée, la différence n'en reste pas moins encore considérable.

L'expérience sur ces animaux a été recommencée cinq fois :

1° Pendant 6 jours, du 29 mars au 6 avril 1898;

2° Pendant 8 jours, du 1er au 8 mai 1898;

3° Pendant 7 jours, du 9 au 15 mai 1898;

4° Pendant 8 jours, du 22 au 29 août 1899;

5° Pendant 5 jours, du 30 août au 3 septembre 1899.

Trois animaux ont servi à ces recherches. Les trois premières ont été faites sur le même.

La quatrième a été faite sur deux animaux à la fois, et pendant la cinquième, je n'ai recueilli que l'urine de l'un de ces deux derniers.

Comme on peut le voir par leurs dates, et ainsi que je l'ai dit, ces expériences, de même que celles faites sur le cobaye, se divisent en deux groupes : celles de 1898 et celles de 1899. Le premier groupe a une durée totale de 21 jours et le second de 13, soit en tout 34 jours.

On sait toute l'importance que prend la température ambiante au point de vue des dépenses de l'organisme et par conséquent probablement aussi sur ses déchets. Or, ainsi que je l'ai dit, pour éviter toute erreur à cet égard, chaque groupe d'expériences faites sur un de ces animaux correspond à un autre groupe d'expériences faites sur l'autre aux mêmes températures.

En 1898, les expériences ont été faites en alternant. La première sur le hérisson a commencé le 29 mars pour finir le 3 avril; et la première sur le cobaye a commencé le lendemain pour finir le 8. Puis la deuxième du cobaye a commencé le 22 avril pour se terminer le 30, et les deuxième

T

ANNÉES ET MOIS	TEMPÉRATURE — DEGRÉS MAXIMUM	TEMPÉRATURE — DEGRÉS MINIMUM	POIDS	VIANDE	SUBS… AZOTÉES
I	II		III	IV	
3e décade de mars	11,5		665		5e Expé…
29 mars 1898	13	12	632	100	»
30 —	13	12	632	95	»
31 —	13,5	12,5	647	90	»
1er avril 1898	13	9	647	100	»
2 —	13	9	637	100	»
3 —	12	11	640	100	»
Moyennes	12,9		641	98	19,6
3e décade d'avril	17,9		717		6e Expé…
1er mai 1898	23	18	710	70	»
2 —	23	15	715	70	»
3 —	23	15	709	80	»
4 —	19	15	715	70	»
5 —	18	16	727	?	»
6 —	18	16	717	65	»
7 —	18	14	710	65	»
8 —	19	15	710	90	»
Moyennes	20,1	15,5	714	73	14,6
	17,8				
1re décade de mai	17,8		714		7e Expé…
9 mai 1898	17	14	710	90	»
10 —	17	15	712	85	»
11 —	20	15	717	75	»
12 —	19	14	720	95	»
13 —	15	13	717	80	»
14 —	15	13	725	100	»
15 —	20	15	725	80	»
Moyennes	17,6	14,1	718	86	17
	15,8				
2e décade d'août 1899	25,2		»		8e Exp…
22 août 1899	25	32	965	110	»
23 —	26	21	986	110	»
24 —	26	23	987	115	»
25 —	27	23	1 008	110	»
26 —	27	24	1 037	110	»
27 —	28	24	1 009	110	»
28 —	27	22	1 007	110	»
29 —	26	22	998	110	»
Moyennes	26,5	22,6	1 000	110,6	22,1
	24,5				
3e décade d'août 1899	24,5		689		9e Exp…
30 août 1899	26	22	690	60	»
31 —	26	21	682	60	»
1er septembre 1899	27	20	680	60	»
2 —	27	21	680	60	»
3 —	27	22	675	60	»
Moyennes	26,5	21,2	681	60	12
	23,8				

URINE			QUANTITÉ PAR JOUR ET PAR KIL. DE POIDS			QUANTITÉ PAR JOUR ET PAR KIL. DE POIDS D'AZOTE		
…ENSITÉ	URÉE	ACIDE PHOSPHOR.	AZOTÉS	URÉE	PROPORTION p. 100.	DANS LES ALIMENTS	DANS L'URÉE	PROPORTION p. 100.
	VI			VII			VIII	
						gr.	gr.	
… au 3 avril 1898.								
…40	5,64	0,48	»	»	»	»	»	»
…36	3,78	0,33	»	»	»	»	»	»
…41	5,33	0,47	»	»	»	»	»	»
…13	6,12	0,54	»	»	»	»	»	»
…18	8,17	0,65	»	»	»	»	»	»
…52	3,35	0,28	»	»	»	»	»	»
…45	5,40	0,46	26,36	8,42	32	4,06	3,87	95
… au 8 mai 1898.								
	3,30	»	»	»	»	»	»	»
	2,32	»	»	»	»	»	»	»
	4,12	»	»	»	»	»	»	»
	3,65	»	»	»	»	»	»	»
	?	»	»	»	»	»	»	»
	2,30	»	»	»	»	»	»	»
	3,48	»	»	»	»	»	»	»
	4,10	»	»	»	»	»	»	»
	3,32	»	20,44	4,65	23	3,44	2,14	68
… au 15 mai 1898.								
	3,96	»	»	»	»	»	»	»
	4,50	»	»	»	»	»	»	»
	3,16	»	»	»	»	»	»	»
		»	»	»	»	»	»	»
	13,37	»	»	»	»	»	»	»
		»	»	»	»	»	»	»
		»	»	»	»	»	»	»
	3,57	»	24,10	4,97	21	3,71	2,24	60
… au 29 août 1899.								
	5 051	»	»	»	»	»	»	»
	6 160	»	»	»	»	»	»	»
	7 835	»	»	»	»	»	»	»
	6 030	»	»	»	»	»	»	»
	5 620	»	»	»	»	»	»	»
	6 200	»	»	»	»	»	»	»
	5 700	»	»	»	»	»	»	»
	6 800	»	»	»	»	»	»	»
	6 432	»	22,1	6 432	29	3,40	2,95	87
… au 3 septembre 1899.								
	3,99	»	»	»	»	»	»	»
	2,77	»	»	»	»	»	»	»
	3,70	»	»	»	»	»	»	»
	2,85	»	»	»	»	»	»	»
	2,39	»	»	»	»	»	»	»
	3,14	»	17,62	4,61	26	2,71	2,12	78

et troisième du hérisson ont pris du 1er mai au 15 du même mois.

Ainsi les expériences des deux premiers groupes ont été faites sensiblement aux mêmes températures. Voici, du reste, la moyenne de ces températures pendant leur durée.

Première expérience :	Cobaye.	13°,6	
	Hérisson.	12°,9	
Deuxième expérience :	Cobaye.	17°,4	
	Hérisson.	17°,8	16°,8
		15°,8	

Quant aux groupes de 1899, les recherches qui les composent ont été faites simultanément; et comme les animaux étaient placés à côté les uns des autres, les températures ont été encore plus exactement les mêmes.

Dans la première expérience, de même qu'il l'avait fait pour le cobaye, M. Saloz a tenu compte de la quantité, de la densité et de l'acide phosphorique en même temps que de l'urée. Pour les autres, il s'en est tenu au dosage de l'urée.

De même que je l'ai fait pour le cobaye, dans les tableaux précédents (Tableau n° 2), j'ai réuni pour le hérisson : les températures maxima et minima (colonne II), les poids, en y joignant la moyenne des 10 jours qui ont précédé les expériences (col. III), les quantités de viande ingérée (col. IV) et les dosages de l'urée (col. VI).

Enfin, comme précédemment, j'ai calculé :

1° En les ramenant au kilogramme de poids, d'abord les quantités de substances azotées ingérées avec les quantités d'urée excrétée et leur proportion (col. VII);

2° En les ramenant également au kilogramme de poids, la quantité d'azote contenue dans les aliments ingérés, et celle contenue dans l'urée, en établissant également leur proportion (col. VIII).

CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES ET PRATIQUES SUR LES EXPÉRIENCES FAITES SUR LES ANIMAUX.

Le fait le plus saillant qui se dégage de la comparaison de ces deux séries d'expériences, mais fait que ces expé-

riences mettent hors de contestation, est l'influence considérable que la nature des aliments exerce sur la quantité d'urée excrétée.

Pour le cobaye, en prenant la moyenne de ces quatre expériences, on arrive à une dépense de 0 gr. 39 d'urée par kilogramme de poids, tandis que, pour le hérisson, la moyenne des cinq expériences s'élève à 6 gr. 156, soit environ 16 fois plus.

TABLEAU N° 3

COBAYE			HÉRISSON				
N°s D'ORDRE	TEMPÉRATURE MOYENNE	URÉE PAR JOUR ET PAR KILO DE POIDS	N°s D'ORDRE	TEMPÉRATURE MOYENNE		URÉE PAR JOUR ET PAR KILO DE POIDS	
		gr.				gr.	
1	13°,6	0,62	5	12°,9		8,42	
2	17°,4	0,53	6	17°,8	16,8	6,45	5,71
3	24°,5	0,237	7	15°,8		4,97	
4	23°,8	0,188	8	24°,5		6,432	5,52
			9	23°,8		4,61	
	Moyenne. . .	0,39		Moyenne. . .		6,156	

Or, ainsi qu'on peut le voir par ce tableau, cette grande différence ne se trouve pas seulement dans les moyennes, mais aussi dans tous les groupes correspondants.

Ces expériences mettent donc hors de doute *que, toutes conditions égales d'ailleurs, l'excrétion de l'urée dépend surtout de la nature de l'alimentation; et que d'une manière générale une alimentation animale entraîne une excrétion d'urée beaucoup plus considérable qu'une alimentation végétale.*

Mais serrons la question de plus près. Ces expériences le permettent

Si, en effet, d'une manière générale, la conclusion précédente est indiscutable, elle demande néanmoins quelques explications. Ce n'est pas évidemment l'origine animale ou végétale qui influe sur l'excrétion de l'urée. Ce qui influe sur cette excrétion, c'est la richesse de l'aliment en sub-

stances azotées, que cet élément appartienne au règne animal ou au règne végétal. Ces expériences peuvent nous en fournir la preuve.

Comparons les quantités de substances azotées dépensées par kilogramme de poids par le cobaye et par le hérisson; et rapprochons ces dépenses de la quantité d'urée excrétée calculée également par kilogramme de poids.

TABLEAU N° 4

COBAYE			HÉRISSON		
N°s D'ORDRE	QUANTITÉ DE SUBSTANCES AZOTÉES	QUANTITÉ D'URÉE	N°s D'ORDRE	QUANTITÉ DE SUBSTANCES AZOTÉES	QUANTITÉ D'URÉE
	gr.	gr.		gr.	gr.
1re expér. . .	7,74	0,62	5e expér. . .	26,36	8,42
2e —	7,74	0,53	6e —	20,44	4,65
3e —	4,14	0,237	7e —	24,10	4,97
4e —	3,88	0,188	8e —	22,10	6,432
			9e —	17,62	4,61
Moyennes. .	5,87	0,394	Moyennes. .	22,12	6,156

Nous arrivons donc à cette moyenne que, par kilogramme de poids, les hérissons ont reçu 22 gr. 12 de substances azotées, tandis que les cobayes n'en ont reçu que 5 gr. 87, soit environ quatre fois moins.

Du reste, cette influence prépondérante de la quantité de substances azotées contenues dans l'alimentation, sur la quantité d'urée excrétée, se retrouve également sur la même espèce animale, recevant une alimentation qui ne diffère que par la quantité. On peut voir, en effet, par le tableau ci-dessus, que, d'une manière générale, pour le hérisson et pour le cobaye, les quantités d'urée excrétées sont toujours en rapport avec les quantités de substances azotées ingérées. Pour le cobaye, cette influence est manifeste; et pour le hérisson, il suffit, pour la trouver, de répartir les dépenses en substances azotées en trois groupes : le premier comprenant les azotés les plus élevés, 26, 36 grammes; le second

comprenant les dépenses moyennes de 22 grammes à 24 grammes, et le troisième les dépenses les plus faibles, de 20 grammes à 17 grammes. Nous aurons ainsi les moyennes suivantes :

5e expérience . . .	Azotés : 26 gr. 36.	Urée :	8 gr. 42
7e et 8e expérience.	— : 23 gr. 10.	—	5 gr. 70
6e et 9e expérience.	— : 19 gr. 03.	—	4 gr. 63

Ainsi, de la comparaison des quantités de substances azotées dépensées par kilogramme de poids par le cobaye et par le hérisson, et aussi par la comparaison de ces dépenses faites séparément par chacun de ces animaux sous l'influence des variations de la température ambiante, nous arrivons à cette seconde conclusion que :

Chez un animal dont l'alimentation est calculée exactement pour faire face aux dépenses de son organisme, la quantité d'urée excrétée dépend surtout de la quantité de substances azotées contenues dans ses aliments.

Cet animal utilise-t-il beaucoup d'aliments azotés? il excrétera beaucoup d'urée; et réciproquement, son alimentation est-elle pauvre en azotés? il excrétera peu d'urée.

Mais essayons de faire un pas de plus. Nous avons vu d'abord qu'une alimentation animale donne en général plus d'urée qu'une alimentation végétale; et ensuite que s'il en est ainsi, c'est qu'en général l'aliment d'origine animale contient plus de substances azotées que ceux d'origine végétale. Mais il faut reconnaître que, si nous avons trouvé un rapport entre les substances azotées ingérées et l'urée excrétée, nous n'avons pas trouvé une exacte proportionnalité. Le kilogramme de nos hérissons a excrété 16 fois plus d'urée que le kilogramme de cobaye, et les premiers animaux n'ont ingéré que quatre fois plus d'aliments azotés que les seconds.

L'ingestion d'une plus grande quantité d'azotés, d'une manière générale, augmente donc l'excrétion de l'urée, mais sans que cette augmentation soit proportionnelle. Or voyons si, dans les éléments fournis par ces expériences, nous ne trouverons pas certaines données nous permettant de nous

rapprocher davantage des différences obtenues relativement à l'excrétion de l'urée.

Il est d'abord incontestable qu'un animal qui, comme le hérisson, ne reçoit que de la viande maigre ne contenant environ que 5 p. 100 de graisse et 20 p. 100 d'azotés, emploie ces azotés pour produire de la chaleur. Et ensuite, il n'est pas moins indiscutable que, si cet animal brûle des azotés, tandis qu'un autre ne brûle que des hydrocarbonés et ne demande à ses azotés que l'entretien de ses tissus, le premier devra excréter beaucoup plus d'urée, déchet des azotés, que le second.

Une condition qui doit donc prendre beaucoup d'importance dans les dépenses de l'urée est la proportion existant entre les deux catogories d'aliments : les azotés et les hydrocarbonés.

Bien entendu, et j'insiste sur ce point, nous supposons que la ration de cet animal est bien réglée, que cette ration comprend des azotés et des hydrocarbonés, et que le total des calories que donnent ces aliments correspond à celui dont cet animal a besoin pour faire face à ses dépenses.

Ces données bien établies, et la question ainsi bien délimitée, rappelons quelle est la proportion des azotés et des hydrocarbonés dans l'alimentation de ces deux groupes d'animaux.

J'ai réuni ces indications dans le tableau suivant :

TABLEAU N° 5

COBAYE				HÉRISSON			
N°s D'ORDRE	HYDRO-CARBONÉS	AZOTÉS	RAPPORT	N°s D'ORDRE	HYDRO-CARBONÉS	AZOTÉS	RAPPORT
	gr.	gr.			gr.	gr.	
1re expér. . .	22,66	4,4	5,1	5e expér. . .	4,90	19,60	0,25
2e —	23,45	4,67	5,0	6e —	3,65	14,60	0,25
3e —	19,05	3,28	5,8	7e —	4,25	17,02	0,24
4e —	18,05	3,08	5,8	8e —	6,432	22,10	0,29
				9e —	3 »	12 »	0,25
Moyennes. .	20,80	3,85	5,4	Moyennes. .	4,44	17,06	0,25

Comme on le voit par ce tableau, tandis que pour le cobaye les azotés sont aux hydrocarbonés dans la proportion de 1 à 5 environ, pour le hérisson, au contraire, ces azotés sont dans la proportion de 1 à 0,25, soit de 4 à 1, c'est-à-dire que si l'on calcule la proportion de ces aliments relativement à leurs poids, les azotés sont vingt fois plus considérables dans l'alimentation du hérisson que dans celle du cobaye.

Cette fois, on le voit, si la proportion de 1 à 16, qui est celle de l'urée, est un peu dépassée, nous nous en rapprochons cependant d'une manière sensible.

Mais, en outre, on le sait, au point de vue de la production de chaleur, on ne saurait assimiler les graisses aux aliments amylacés.

Les premières donnent en moyenne au moins 9 calories par gramme, et les seconds, également en moyenne, n'en donnent que 4. Or dans l'appréciation que nous cherchons à faire, c'est surtout le pouvoir calorifique qui nous intéresse.

Voyons donc ce que devient la proportion des azotés aux hydrocarbonés si nous donnons à chacun de ces aliments leur valeur en calories.

En prenant les moyennes ci-dessus comme base de ces calculs, nous arrivons aux résultats suivants :

Pour le cobaye, azotés : 19 cal. 250; hydrocarbonés : 83 cal. 200, c'est-à-dire un rapport de 1 à 4,3.

Pour le hérisson, au contraire, nous obtenons pour les azotés : 85 cal. 500, et pour les hydrocarbonés, 39 cal. 960, c'est-à-dire que la proportion est renversée. Les azotés sont aux hydrocarbonés dans la proportion de 1 à 2,13.

Or si, maintenant, nous multiplions les deux rapports pour avoir la différence, nous aurons $4,3 \times 2,13 = 9,16$, proportion qui, quoique inférieure, se rapproche assez de celle de l'urée, qui, en somme, reste intermédiaire aux deux que je viens de calculer.

Ces calculs nous conduisent donc à cette conclusion :

Que pour des animaux dont l'alimentation est assez bien dosée pour balancer leurs dépenses, et dépensant sensiblement le même nombre de calories, la quantité d'urée excrétée

pour chacun d'eux dépendra de la proportion existant dans leur alimentation entre les azotés et les hydrocarbonés, en tenant compte pour ces aliments de leur poids, et de leur valeur en calories.

Le nombre de calories dépensées restant le même, si la proportion des azotés augmente, l'urée sera augmentée; et si au contraire ces azotés diminuent, l'urée diminuera.

Cette conclusion bien établie pour les animaux, je passe à mes recherches sur l'homme, soumis à une alimentation mixte.

INFLUENCE D'UNE ALIMENTATION MIXTE SUR L'EXCRÉTION DE L'URÉE

Nous venons de voir que chez les animaux recevant une alimentation de nature différente, mais dosée de manière à satisfaire aux besoins de leur organisme, les quantités d'urée sécrétées sont en rapport avec la proportion des azotés et des hydrocarbonés contenus dans cette alimentation; et que, par conséquent, chez ces animaux, pour faire varier cette quantité, il suffit de faire varier cette proportion. Voyons maintenant s'il en est de même chez l'homme.

Dès 1878, P. Bert[1] avait répondu à cette question. Par des expériences faites sur lui-même, il a établi, en effet, que l'urée est fonction des azotés de l'alimentation.

Le savant physiologiste, dont le poids en ce moment était de 75 kilogrammes, se soumit d'abord à l'alimentation suivante : viande, 260 grammes; pain, 200 grammes; pomme de terre et riz, 200 grammes; vin, 325 cent. cubes; et pendant cette alimentation qui correspondait sensiblement à sa ration d'entretien, il excréta, dans les 24 heures, 19 gr. 90 d'urée, soit 0 gr. 26 par kilog de poids. P. Bert n'a pas calculé la quantité de substances azotées contenues dans ces aliments, mais d'après leur nature on peut l'évaluer approximativement à 90 grammes, soit 1 gr. 20 par kilog de poids. Puis, ce dosage de l'urée fait, il prit une alimentation plus richement azotée, composée ainsi qu'il suit : viande,

1. Variations de l'urée en rapport avec la nourriture (*Soc. de biol.*, Séance du 20 juillet, p. 255).

500 grammes; pain, 200 grammes; pommes de terre et riz, 200 grammes; vin, 335 cent. cubes.

Cette alimentation évaluée comme la précédente s'élevait environ à 135 grammes de substances azotées, soit 1 gr. 80 par kilogramme de son poids. Or, pendant les 3 jours qu'il suivit ce régime, le dosage de l'urée lui donna 26 gr. 57, 27 gr. 22 et 27 gr. 12, et comme moyenne 26 gr. 97, soit 0 gr. 36 par kilogramme de poids.

Qu'on le remarque, cette alimentation pour un sujet de son poids n'a rien d'exagéré. La quantité de 135 grammes de substances azotées est à peu près celle de notre armée en campagne. Et cependant il avait suffi de faire passer les substances azotées de 1 gr. 20 à 1 gr. 80 par kilogramme de poids, les autres aliments restant sensiblement les mêmes, pour que l'urée passât de 0 gr. 26 à 0 gr. 36, c'est-à-dire qu'elle subît une augmentation d'un tiers.

Enfin, après s'être soumis à cette alimentation riche en azotés, P. Bert en adopta une autre, qu'il n'a pas fait connaître, mais dans laquelle il supprima les aliments de nature animale; et sous l'influence de ce nouveau régime l'urée tomba à 13 gr. 55, soit 0 gr. 18 par kilogramme de poids, c'est-à-dire cette fois à une quantité deux fois moindre qu'avec l'alimentation précédente.

Ainsi ces expériences de P. Bert, dès cette époque, ne laissent aucun doute sur ce point :

Que chez l'homme, il suffit de faire varier les azotés contenus dans son alimentation, les autres aliments restant les mêmes, pour modifier d'une manière très marquée, et dans le même sens, l'excrétion de l'urée.

Après P. Bert, j'ai repris ces expériences deux fois en 1886 et en 1889, et, on va le voir, avec des résultats qui se rapprochent autant que possible des siens.

Voici le résumé de ces expériences.

TABLEAU.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Du 30 août au 27 septembre 1886. — Cherbourg.

TABLEAU N° 6

DATES	DURÉE	EXAMEN DES URINES			POIDS MOYEN	PAR KIL. DE POIDS ET PAR JOUR		
		QUANTITÉ	DENSITÉ	URÉE		AZOTÉS	URÉE	RAPPORT
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
						gr.		
Alimentation ordinaire : 1 gr. 50 d'azotés par kilog. de poids.								
30 Août. .	»	900	1 035	17,07	58	1,50	»	»
31 —	»	1 100	1 031	19,04	»	»	»	»
2 Sept.. .	»	950	1 034	19,71	»	»	»	»
3 —	»	1 100	1 031	19,57	»	»	»	»
Moyennes.	4	1 012	1 034	18,87	58	1,50	0,32	4,7
Alimentation plus azotée : 1 gr. 75 par kilog. de poids.								
4 Sept.. .	»	1 000	1 032	21,45	58	1,75	»	»
5 —	»	1 500	1 025	21,15	»	»	»	»
6 —	»	1 400	1 023	22,12	»	»	»	»
7 —	»	1 000	1 034	21,60	»	»	»	»
Moyennes.	4	1 225	1 028	21,43	58	1,75	0,37	4,7
Alimentation encore plus fortement azotée, 2 gr. par kilog. de poids.								
8 Sept.. .	»	1 200	1 035	24,72	58	2	»	»
9 —	»	1 200	1 034	23,04	»	»	»	»
10 —	»	1 450	1 032	22,12	»	»	»	»
Moyennes.	3	1 283	1 033,7	23,33	58	2	0,40	5
Retour à l'alimentation ordinaire : 1 gr. 50 par kilog. de poids.								
11 Sept.. .	»	1 000	1 030	21,01	59	1,50	»	»
12 —	»	1 150	1 023	18,13	»	»	»	»
17 —	»	1 200	1 030	19,62	59	»	»	»
18 —	»	1 150	1 025	18,07	»	»	»	»
19 —	»	1 200	1 028	22,56	»	»	»	»
20 —	»	1 150	1 028	20,06	»	»	»	»
23 —	»	1 350	1 025	21,17	»	»	»	»
24 —	»	1 550	1 022	20,05	»	»	»	»
Moyennes.	8	1 219	1 028	19,98	59	1,50	0,33	4,5
Alimentation peu azotée : 1 gr. 25 seulement par kilog. de poids.								
25 Sept.. .	»	1 400	1 022	17,43	59	1,25	»	»
26 —	»	1 000	1 028	17,70	»	»	»	»
27 —	»	1 500	1 022	19,90	»	»	»	»
Moyennes.	3	1 300	1 024	18,34	59	1,25	0,31	4

Ainsi, pendant cette première série d'expériences qui s'est prolongée du 30 août au 27 septembre 1886, la quantité d'azotés a été modifiée 5 fois; et, comme on peut le voir par le tableau, chaque changement a été suivi d'une modification correspondante dans l'excrétion de l'urée :

1° Du 30 août au 2 septembre, une alimentation contenant 1 gr. 50 de substances azotées par kilogramme de poids, quantité qui correspond aux dépenses de l'été dans le nord de la France (ces expériences ont été faites à Cherbourg), l'excrétion de l'urée a été de 0 gr. 32 par jour (col. VIII);

2° Du 4 au 7 septembre, je porte la quantité d'azotés à 1 gr. 75, soit très sensiblement la quantité ingérée par P. Bert, avec les 500 grammes de viande (1 gr. 80) μ; et l'urée arrive à 0 gr. 37. P. Bert avait obtenu 0 gr. 36;

3° Enfin du 8 au 10 septembre, j'augmente encore la quantité d'azotés; j'atteins 2 grammes par kilogramme; et l'urée s'élève jusqu'à 0 gr. 40 par jour dépassant ainsi d'une manière sensible la quantité obtenue par P. Bert;

4° Du 8 au 24 septembre, je reviens à l'alimentation ordinaire, 1 gr. 50 d'azotés par kilogramme de poids; et je retrouve la même quantité d'urée qu'au début : 0 gr. 33;

5° Enfin du 25 au 27, je descends les azotés à 1 gr. 25 et l'urée tombe à 0 gr. 31.

En somme, dans cette expérience, en faisant varier les azotés de 1 gr. 25 à 2 grammes par kilogramme de poids, j'avais pu faire passer l'urée de 0 gr. 31 à 0 gr. 40, soit un écart de 0 gr. 09 sur 0 gr. 31, c'est-à-dire une différence comprise entre un quart et un tiers.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

(Du 23 janvier au 17 février 1899) (Toulouse).

Cette seconde série d'expériences a été faite à Toulouse en 1889, du 23 janvier au 17 février. Elle ne comprend que trois périodes, mais leur comparaison n'est pas moins démonstrative que celle des précédentes.

TABLEAU N° 7

DATES	TEMPÉRAT. À 8 H. DU MATIN	DURÉE	EXAMEN DES URINES			POIDS MOYEN	PAR KIL. DE POIDS ET PAR JOUR		
			QUANTITÉ	DENSITÉ	URÉE		AZOTÉS	URÉE	RAPPORT
I		II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
							gr.		
Alimentation peu azotée : 1 gr. 25 par kilog.									
23 janvier (1)	— 2	»	1 200	1 022	19,8	59	1,25	»	»
26 — . .	0	»	1 200	1 020	15,5	»	»	»	»
27 — . .	+ 2	»	1 150	1 022	16,7	»	»	»	»
Moyennes. . .		3	1 183	1 021	17,3	59	1,25	0,29	4,3
Alimentation très azotée : 2 grammes par kilog.									
29 janvier. . / 30 — (2). .	+ 5	»	2 050	1 023	20,05	59	2	»	»
9 février . .	+ 5	»	1 000	1 022	22,20	59	2	»	»
12 — . . / 13 — . .	— 2	»	2 200	1 023	23,90	59	2	»	»
Moyennes. . .		5	1 091	1 022	22,07	59	2	0,37	5,2
Alimentation moins azotée : 1 gr. 50 par kilog.									
14 février . .	+ 5	»	1 600	1 027	13,1	59	1,50	»	»
15 — . .	+ 7	»	1 100	1 020	17,6	»	»	»	»
16 — . .	+ 5	»	1 000	1 022	19,2	»	»	»	»
17 — . .	+ 8	»	1 200	1 025	18,9	»	»	»	»
Moyennes. . .		4	1 225	1 023,5	17,2	59	1,50	0,29	5,2

(1) Le régime a été suivi du 23 au 27, mais l'analyse du 24 et du 25 n'a pas été portée parce que les urines étaient incomplètes.
(2) Les urines de ces deux jours ont été réunies.

Ainsi, comme on le voit par le tableau ci-dessus reproduisant ces expériences :

1° Du 23 au 27 janvier, j'ai réduit à 1 gr. 25 les azotés qui, vu la saison, étaient réglés à 1 gr. 75 ; et sous l'influence de cette diminution des azotés l'urée est tombée à 0 gr. 29, au lieu de rester dans les environs de 0 gr. 35 comme elle l'était avant (Voir le tableau suivant, p. 66) ;

2° Puis le 29 et le 30 janvier, ainsi que du 9 au 13 février,

je porte les azotés à 2 grammes, et l'urée s'élève en moyenne à 0 gr. 37;

3° Mais le 14 février, cette alimentation m'ayant fatigué, je la descends à 1 gr. 50, ration que je maintiens jusqu'au 17; et sous l'influence de ce régime, l'urée revient à 0 gr. 29.

On le voit donc, comme dans la série d'expériences précédentes, il a suffi de modifier la quantité des azotés contenus dans les aliments pour faire varier dans le même sens la quantité d'urée excrétée.

Dans ces deux séries d'expériences, les quantités extrêmes d'urée, 0 gr. 29 et 0 gr. 40, n'ont différé que d'un tiers, tandis que dans celles de Bert, l'écart avait été de la moitié (0 gr. 18 et 0 gr. 36). Mais c'est que P. Bert était allé de la suralimentation azotée à l'insuffisance; tandis que, dans les expériences précédentes, je ne suis jamais descendu au-dessous de la ration d'entretien. Mon poids, de 58 kilogrammes au début des premières et de 59 au début des secondes, était resté le même jusqu'à la fin des expériences; et si les azotés avaient été environ de 70, 85 et 115 grammes, les modifications subies par les hydrocarbonés étaient venues compenser leurs variations.

En outre, les quantités de substances azotées, même avec la ration de 1 gr. 25, avaient toujours fourni à mon organisme une quantité d'azote plus que suffisante pour faire face à l'entretien de ses tissus. Il n'y avait pas eu réellement insuffisance d'azotés; et c'est ce qui explique que la quantité d'urée ne soit pas descendue au-dessous de 0 gr. 29, tandis que chez P. Bert elle était descendu à 0 gr. 18. Mais nous retrouverons ces chiffres, et même des chiffres inférieurs dans les expériences sur l'alimentation insuffisante que je vais donner dans quelques instants.

Mais telles qu'elles ont été faites, ces recherches sont, comme on le voit, tout à fait confirmatives de celle de P. Bert; et, comme celles de ce savant physiologiste, elles mettent hors de doute que dans l'alimentation mixte, comme celle de l'homme, de même que dans les alimentations exclusivement végétales ou animales, toutes conditions égales d'ail-

leurs, les quantités d'urée excrétées dépendent de la quantité d'azotés ingérés.

Enfin, une série de recherches sur l'excrétion de l'urée chez l'homme, quoique faites dans un autre but, peuvent venir ajouter leur appui aux précédentes.

Depuis 1875, voulant étudier l'influence des climats et des saisons sur les dépenses de l'organisme, et arriver ainsi à fixer aussi rigoureusement que possible notre ration d'entretien, je me suis attaché à doser mon alimentation pour déterminer d'une manière exacte quelle est la quantité d'aliments nécessaires pour me maintenir à mon poids initial sans le dépasser. J'ai pu ainsi, par cette expérience de tous les jours, prolongée pendant des années, en France et dans la zone intertropicale, faire varier les quantités et les proportions des divers aliments et établir aussi exactement que possible, non seulement une ration d'entretien moyenne, mais aussi les modifications imposées à cette ration par les saisons et les climats.

Dans ces recherches, dont le premier but a été d'étudier les modifications que l'on doit faire subir au régime pour faciliter l'acclimatement de l'Européen dans les pays chauds, je me suis servi surtout des pesées faites très fréquemment. Ce que je cherchais, en effet, principalement, au moins au début, c'était de me maintenir à mon poids initial; et pour cela la balance pouvait me suffire. Puis, à partir de 1880, à la balance, j'ai joint l'examen hématimétrique, et enfin, à partir de 1884, l'examen des urines. J'ai pu aussi, à l'aide de ces divers moyens, qui successivement étaient venus m'apporter leurs indications, proportionner mon alimentation et la mettre en rapport avec les besoins de l'organisme.

Or je puis dire que dès la fin de 1886, cette période de tâtonnements était terminée. D'une part, en effet, mon séjour en extrême-Orient, en 1884 et 1885, m'avait permis de confirmer les résultats que j'avais obtenus de 1875 à 1878 à la Guyane et de 1881 à 1883 aux Antilles; et d'autre part les recherches faites à Cherbourg après mon retour de l'extrême-

Orient, en 1886, avaient confirmé celles faites dans la même ville, d'abord de 1878 à 1880 et ensuite de 1883 à 1884.

Outre l'influence des saisons que j'avais pu étudier pendant les années passées en France, j'avais pu comparer trois fois mes dépenses en France avec celles dans la zone intertropicale, et cela chaque fois environ pendant deux années.

Depuis cette époque, en effet, les diverses recherches que j'ai faites dans ce même but, et encore plus précises, n'ont fait que confirmer les résultats précédemment obtenus. Il y a mieux, c'est qu'une large application clinique, faite au moins depuis 1881, aussi bien dans les hôpitaux que dans la clientèle, est venue m'apporter la preuve, précieuse pour moi, que ces résultats si péniblement obtenus n'étaient pas seulement applicables à moi-même, mais, fait des plus importants, que je pouvais les généraliser. L'observation clinique, en effet, dès cette époque, m'a démontré, et elle le fait encore tous les jours depuis près de vingt ans, que sous le rapport de l'alimentation, comme sous la plupart des autres, l'organisme de l'homme est fort peu variable, et que l'immense majorité de ces singularités que la plupart des malades nous demandent de respecter n'existent que dans leur imagination.

Cette observation clinique, confirmée, du reste, par les expériences de laboratoire, ces dernières prolongées maintenant depuis près de deux ans, m'ont également prouvé, qu'à la condition de se donner la peine d'étudier l'organisme humain, on peut le régler avec une précision qui ne cesse de m'étonner. Dans des recherches déjà publiées et dans d'autres en cours de publication, j'ai fait voir qu'après avoir fixé la ration d'entretien d'un animal, il suffit de faire varier cette ration de quelques grammes de blé par kilogramme de son poids pour faire augmenter ou diminuer son poids, et cela dans l'espace de quelques jours.

Or ces recherches d'ordre différent, ainsi que je l'ai fait connaître dès 1895 [1], m'ont conduit aux résultats généraux suivants :

1. Congrès de Bordeaux pour l'avancement des sciences.

En prenant comme base le midi de la France, la ration d'entretien de l'adulte doit être calculée par kilogramme de poids, relativement aux azotés, dans les proportions de 1 gr. 25 pendant les mois chauds, 1 gr. 50 pendant les mois intermédiaires et à 1 gr. 75 pendant les mois froids [1].

Dans la zone intertropicale, lorsque les températures minima ne descendent pas au-dessous de 27°, 28°, cette quantité peut être descendue à 1 gramme, et dans les régions froides, au contraire, être portée jusqu'à 2 grammes.

Les quantités des azotés étant aussi réglées, pour avoir celles des hydrocarbonés (graisse et hydrates de carbone), il suffit de multipler les azotes par 4. Les quantités de ces hydrocarbonés seront donc de 5, 6 et 7 grammes, pour les pays tempérés, de 4 grammes pour la zone intertropicale et de 8 grammes pour les pays très froids [2].

Aussi, au moins depuis 1886, époque où la période de tâtonnements a été terminée, j'ai dosé mon alimentation suivant les saisons et les climats, en la faisant passer par les quantités ci-dessus [3]. Mais, de plus, ainsi que je l'ai dit, pour compléter l'étude de cette question, j'ai voulu savoir quelles étaient les dépenses en urée correspondant à ces diverses rations.

Pendant la période, que j'ai appelée de tâtonnements, j'ai fait ces recherches moi-même :

1. En donnant cette quantité d'azotés, on peut être sûr de ne jamais rester au-dessous des besoins de l'organisme. Je suis même convaincu qu'on pourrait les diminuer. Mais comme, dans le cas de leur insuffisance, les autres éléments ne peuvent pas les suppléer, tandis qu'eux peuvent suppléer les autres aliments, j'ai préféré en donner plutôt plus que moins.

2. Les quantités d'hydrocarbonés se décomposent ainsi : graisse 1 gramme, alcool 0,50 et le reste en amylacés.

Cette composition de la ration donne, par kilogramme de poids, le nombre de calories suivant : zone intertropicale 27,500, été 32,750, printemps et automne 38, hiver 43,250, pays froids 48,500.

En forçant un peu ces chiffres, nous arrivons donc aux quantités suivantes : 30, 35, 40, 45 et 50.

3. Le dosage de l'alimentation est beaucoup plus facile qu'il ne le paraît tout d'abord, surtout à la condition de peu varier la qualité des aliments. Il y en a tout au plus une dizaine dont il est nécessaire de connaître la composition. Il n'est donc pas difficile de se rappeler ces chiffres, de même que nous nous rappelons les doses des divers médicaments, et ceux-ci sont beaucoup plus nombreux.

1° A Cherbourg, en juillet 1884.	4	jours
2° — en novembre 1884. . . .	5	—
3° A Saïgon, en mars 1835.	8	—
4° A Cherbourg, en août 1886.	3	—
5° — en novemb. et décem. 1886.	13	—

soit, pendant ces cinq expériences, un total de 33 jours.

De plus, depuis, j'ai repris ces mêmes recherches également cinq fois à Toulouse.

J'ai fait les analyses moi-même, en 1888, en février et mars, pendant 7 jours; en 1889, en janvier, février et mars, pendant 50 jours, et en 1890, en février, pendant 12 jours.

Enfin M. Saloz a bien voulu se charger de faire ces analyses, d'abord du mois d'août 1890 à janvier 1891, soit pendant 122 jours; et ensuite en juillet 1895, pendant 20 jours.

Ces dosages de l'urée ont donc été repris dix fois, soit par moi, soit par M. Saloz, et ils offrent, dans leur ensemble, un total de 244 jours.

Or ces divers dosages ayant été faits dans des saisons différentes, et par conséquent pendant que je prenais des quantités d'aliments azotés variant de 1 gr. 25 à 1 gr. 75, il m'a paru intéressant de vérifier si l'ingestion de ces quantités différentes d'azotés avait modifié l'excrétion de l'urée; et on va voir que cette influence a été des plus manifestes.

Pour faciliter cette comparaison, j'ai réparti toutes les observations en trois groupes, sans tenir compte de la date ou des lieux d'observation. Le premier groupe comprend les analyses faites pendant que mon alimentation était réglée à 1 gr. 25 de substances azotées; le deuxième, celles des périodes pendant lesquelles elle était réglée à 1 gr. 50; et enfin le troisième, celles des périodes pendant lesquelles elle était réglée à 1 gr. 75.

J'ai réuni dans le même tableau : la date et le lieu de l'observation, la quantité et la densité de l'urine, et la quantité d'urée.

Ainsi, en groupant ces dix séries d'expériences qui, dans leur ensemble, ne comprennent pas moins de 244 jours, d'après la quantité d'azotés compris dans l'alimentation ramenée au kilogramme de poids, on arrive à ce résultat

TABLEAU N° 8

N°s DES EXPÉRIENCES	DATES		LIEU DE L'OBSERVATION	DURÉE EN JOURS	EXAMEN DES URINES			POIDS MOYEN	PAR KILO DE POIDS		
	ANNÉES	MOIS			QUANTITÉ	DENSITÉ	URÉE		AZOTÉS	URÉE	RAPPORT
									gr.		
					Alimentation réglée à 1 gr. 25 d'azotés.						
I	1884	Juillet. . . .	Cherbourg.	4	975	1 030	16,06	59	1,25	0,27	»
III	1885	Mars.	Saïgon.	8	781	1 021	14,01	57	1,25	0,25	»
IV	1886	Août	Cherbourg.	3	933	1 027	17,71	58	1,25	0,30	»
IX	1890	Août	Toulouse.	18	852	1 022	15,16	58	1,25	0,27	»
		Septembre. .	—	27	910	1 022	15,85				
X	1895	Juillet. . . .	—	20	776	1 020	14,37	58	1,25	0,27	»
Moyennes et totaux.				80	871	1 024	15,62	58	1,25	0,27	4,6
					Alimentation réglée à 1 gr. 50 d'azotés.						
IX	1890	Octobre. . .	Toulouse.	26	871	1 022	16,35	59	1,50	0,29	»
		Novembre. .	Toulouse.	23	1 030	1 020	17,68				
Moyennes et totaux.				49	950	1 021	17,01	59	1,50	0,29	5,2
					Alimentation réglée à 1 gr. 75 d'azotés.						
II	1884	Novembre. .	Cherbourg.	5	1 053	1 028	18,91	59	1,75	0,32	»
V	1886	Novembre. .	Cherbourg.	13	1 150	1 024	19,42	59	1,75	0,33	»
		Décembre. .	—								
VI	1888	Février . . .	Toulouse.	7	1 028	1 023	19,83	59	1,75	0,34	»
		Mars.	—								
VII	1889	Janvier . . .	Toulouse.	6	1 150	1 022	19,72	59	1,75	0,34	»
		Février . . .	—	17	1 264	1 023	21,10				
		Mars.	—	27	1 113	1 020	19,57				
VIII	1890	Février . . .	Toulouse.	12	1 200	1 022	20,63	59	1,75	0,35	»
IX	1890	Décembre . .	Toulouse.	25	1 050	1 021	19,59	59	1,75	0,34	»
	1891	Janvier . . .	—	3	1 100	1 023	20,75				
Moyennes et totaux.				115	1 123	1 023	19,95	95	1,75	0,34	5,1

concluant, que c'est dans le même ordre que se placent les quantités d'urée excrétées. Avec 1 gr. 25 d'azotés, la quantité d'urée excrétée est de 0 gr. 27; avec 1 gr. 50 d'azotés, l'urée arrive à 0 gr. 29, et enfin avec 1 gr. 75 d'azotés, elle atteint 0 gr. 34.

Et, de plus, ainsi qu'on peut le voir par ce tableau, ces moyennes ne résultent pas de chiffres présentant entre eux de grands écarts. Il y a même lieu, au contraire, d'être frappé de la constance et de la régularité des résultats.

L'observation IX est remarquable sous ce dernier rapport. Cette observation, la plus longue de toutes, porte sur 6 mois, du mois d'août 1890 au mois de janvier 1891, et comprend en tout 122 jours[1]. Sur les six mois sur lesquels elle porte, deux, ceux des mois d'août et de septembre, ont correspondu à une alimentation de 1 gr. 25 d'azotés; deux autres, ceux d'octobre et de novembre, ont correspondu à une alimentation de 1 gr. 50, et les deux derniers, à une alimentation de 1 gr. 75. Or voici les résultats de ces trois périodes, pendant lesquelles seules l'alimentation a été modifiée.

TABLEAU N° 9

ANNÉES	MOIS	DURÉE	POIDS MOYEN	QUANTITÉ D'AZOTÉS	QUANTITÉ D'URÉE	RAPPORT
			kil.	gr.	gr.	
1890	Août	18	58	1,25	0,27	4,6
1890	Septembre . . .	27	58	1,25		
1890	Octobre.	26	59	1,50	0,29	5,2
1890	Novembre. . . .	23	59	1,50		
1890	Décembre. . . .	25	59	1,75	0,34	5,1
1891	Janvier.	3	59	1,75		

Comme on le voit, nous retrouvons dans cette longue observation faite sans discontinuité la même influence des variations des azotés sur celles de l'urée; et, fait sur lequel

1. Les analyses de cette longue expérience ont toutes été faites par M. Saloz. Il en est de même de celles de l'expérience X. J'ai tenu à faire confirmer mes résultats par ce chimiste qui, je l'ai dit, a une grande habitude de ces analyses.

je ne veux pas trop insister, avec les mêmes moyennes que pour l'ensemble des observatiions qui portent sur un espace de 11 ans.

Ainsi ces longues recherches, quoique faites dans un autre but, viennent confirmer les expériences précédentes, et, comme elles, démontrent :

Que pour une ration bien réglée au point de vue du nombre des calories, les variations de l'excrétion de l'urée dépendent de la quantité d'azotés entrant dans la ration.

Qu'il me soit permis, en terminant, de faire remarquer de nouveau avec quelle précision obéit un organisme humain bien réglé au point de vue de l'alimentation. Il suffit de faire varier les azotés de 0 gr. 25 par kilogramme de poids, soit 15 grammes pour un homme de 60 kilogrammes, c'est-à-dire de la quantité de substances azotées contenue dans moins de 200 grammes de pain, pour faire varier d'une manière sûre l'excrétion de l'urée.

RECHERCHES SUR L'ALIMENTATION INSUFFISANTE

Dans toutes mes recherches précédentes, je l'ai dit, j'avais tenu à me maintenir à mon poids initial. Je n'étais jamais descendu au-dessous de ma ration d'entretien. Mais ainsi que P. Bert l'avait déjà fait, j'ai voulu savoir quel était le résultat de l'insuffisance de l'alimentation sur l'excrétion de l'urée, et j'ai même répété cette expérience cinq fois.

Dans ces dernières recherches, j'ai toujours tenu compte de la quantité des azotés ingérés et trois fois ces azotés ont été assez diminués pour que l'azote qu'ils contenaient fût inférieur à celui contenu dans l'urée. Dans ces cas, on le voit, il s'est agi d'une alimentation azotée réellement insuffisante.

La quantité d'azote absorbée ne compensait même pas les pertes occasionnées par l'entretien des tissus. Je dois ajouter que l'insuffisance ne portait pas seulement sur les azotés, mais aussi sur les hydrocarbonés. L'insuffisance était donc totale.

Expérience I. — Du 16 au 23 mai 1885, me trouvant à Saïgon, j'avais analysé mes urines, et on l'a vu (Tabl. n° 8) les moyennes de ces 8 jours avaient été les suivantes :

Quantité : 781 grammes; densité : 1021,4; urée : 14 grammes; urée par kilogramme : 0 gr. 25.

Pendant cette expérience mon alimentation avait été réglée à 1 gr. 25 de substances azotées et à 5 grammes d'hydrocarbonés. Mon poids était de 57 kilogrammes; l'hématimétrie avait donné 3 906 000 hématies, 3 100 leucocytes et la valeur en hémoglobine 3 426 000. Enfin mon service était des plus actifs et la température à l'ombre oscillait à cette période entre 23° et 31°.

Or, quelques jours après, rien dans mon régime ni dans mon service n'ayant été changé, je me décide à me mettre à une diète presque complète pour voir quelle était la quantité minima d'urée dépensée.

Pendant trois jours, les 23, 24 et 25 avril, je ne prends que trois potages ne contenant chacun que 15 grammes de vermicelle, soit seulement environ 4 à 5 grammes de substances azotées et 20 grammes d'hydrocarbonés. La température reste la même et rien dans mon service n'est changé.

TABLEAU N° 10

DATES	QUANTITÉ	DENSITÉ	URÉE	URÉE PAR KILO
			gr.	gr.
23 Avril. . . .	550	1 027	10,72	
24 —	800	1 021	13,20	
25 —	500	1 027	7,25	
Moyennes. . .	617	1 025	10,39	0,18

C'est-à-dire que l'excrétion de l'urée par kilogramme de poids a été seulement en moyenne de 0 gr. 18.

Je rappelle que c'est également à cette excrétion minima que P. Bert était arrivé dans son expérience sur l'insuffisance des azotés.

Exp. II. — Les 29, 30 et 31 août 1886, étant à Cherbourg, pendant que mon régime ordinaire était réglé environ à 1 gr. 25 de substances azotées, je fais l'analyse de mes urines, et je trouve comme moyenne de ces trois jours :

Quantité : 933 grammes; densité : 1027; urée : 17 gr. 71; urée par kilogramme : 0 gr. 30.

Puis, pendant la journée du 1er septembre, je ne prends que du bouillon, tout en continuant le même service qui est des plus actifs. Or l'analyse de l'urine de cette journée donne les résultats suivants :

Quantité : 900 grammes; densité : 1026; urée : 16 grammes; urée par kilogramme : 0 gr. 27.

Les deux jours suivants, je reviens au régime ordinaire, en portant les azotés à 1 gr. 50, et les résultats des analyses sont les suivants :

Quantité : 1025 grammes; densité : 1032,5; urée : 20 gr. 51; urée par kilogramme : 0 gr. 35.

Dans cette expérience, quoique la diminution de l'alimentation ait été plus complète que dans la précédente, l'urée est descendue moins bas. Mais peut-être faut-il l'attribuer au peu de durée de l'expérience.

Elle n'a été que d'un jour. Or il est possible que l'excrétion de l'urée pendant cette journée ait été modifiée par l'alimentation des jours précédents.

Exp. III. — En 1886, étant à Cherbourg, du 19 au 30 novembre, la température oscillant entre 7° et 11° à 8 heures du matin, ma santé ne laissant rien à désirer, menant une existence très active, et enfin ayant un régime de 1 gr. 75 de matières azotées, je fais l'analyse de mes urines, et je trouve les moyennes suivantes (Tabl. n° 8) :

Quantité : 1150 grammes; densité : 1024; urée : 19 gr. 42; urée par kilogramme : 0 gr. 32.

Puis le 30 novembre, le thermomètre marquant + 7° à 8 heures du matin, et tout en continuant le même service, je ne prends que trois potages contenant en tout 50 grammes de vermicelle environ et 25 centilitres de vin. Or l'analyse faite le lendemain me donne :

Quantité : 1100 grammes; densité : 1017; urée : 14 gr. 08.

Le même jour, 1er décembre, je me mets d'une manière exclusive au bouillon, et les résultats sont les suivants :

Quantité : 750 grammes; densité : 1018; urée : 10 gr. 23.

Enfin le 2 décembre je prends deux potages au vermicelle, et le 3, l'analyse me donne :

Quantité : 700 grammes; densité : 1030; urée : 7 gr. 74.

Ainsi, dans ces trois jours, l'urée avait diminué de plus de moitié. De 19 gr. 42 elle était tombée à 7 gr. 74 et la moyenne avait été de 10 gr. 02, soit très sensiblement de 0 gr. 17 par kilogramme de poids.

Mais après ces 3 jours d'une alimentation doublement insuffisante, aussi bien pour les hydrocarbonés que pour les azotés, la fatigue était extrême; et, pour pouvoir continuer mon service, j'ai dû suspendre l'expérience.

Exp. IV. — Cette quatrième expérience n'a duré que deux jours; et la diminution de l'alimentation n'a pas été poussée aussi loin que dans la précédente.

Dans le mois de février 1890, étant à Toulouse, la température du matin variant de + 2° à + 7° j'analyse mes urines du 7 au 20 février (Tabl. n° 8), et pendant ce temps ma nourriture est réglée à 1 gr. 75 de substances azotées. Mon service est des plus actifs, et les moyennes de ces périodes me donnent :

Quantité : 1200 grammes; densité : 1022; urée : 20 gr. 63; urée par kilogramme : 0 gr. 25.

Le 25 février, la journée est froide (+ 8° + 3°) et je ne prends que trois œufs et 100 grammes de pain, soit environ 30 grammes de substances azotées. Je satisfais cependant à toutes mes obligations qui sont nombreuses, et mes forces se soutiennent.

26 février. La nuit a été bonne; et je m'éveille dispos et en parfait état de santé. L'analyse donne :

Quantité : 800 grammes; densité : 1023; urée : 17 gr. 08.

Le temps est mauvais, il vente et il neige. Le thermomètre est à + 2° à 8 heures du matin et il ne monte à midi qu'à + 5°. Cependant je diminue encore l'alimentation, et je me décide à ne prendre que deux potages, l'un à 11 heures du matin et l'autre à 3 heures du soir. Ils contiennent à eux deux 30 grammes de vermicelle.

Mais la journée est des plus fatigantes, aussi bien au point de vue physique qu'au point de vue cérébral; et le soir je me vois forcé d'ajouter un troisième potage et un œuf avec 50 grammes de pain, et cela d'autant plus que je dois veiller jusqu'à 1 heure du matin. En outre, dans la journée, j'avais dû prendre du café et 40 grammes de sucre.

La nuit est bonne. L'analyse me donne :

Quantité : 1300; densité : 1014; urée : 16 gr. 64.

Quoique le sommeil ait été réparateur, la fatigue est extrême, et pour pouvoir remplir mes obligations de la journée je dois suspendre l'expérience.

Pendant ces deux jours, l'urée était descendue seulement à 0 gr. 29 par kilogramme de poids. Mais on se souvient qu'elle était avant à 0 gr. 35.

Exp. V. — Du 8 au 30 novembre 1899. — Du 8 au 12 novembre inclusivement, soit pendant 5 jours, puis, je suis un régime peu azoté qui n'atteint que 1 gr. 25 par kilogramme de poids. Pendant ces 5 jours les températures moyennes sont pour les maxima 18°,6 et pour les minima 10°,2. Or, pendant ce temps, mon poids étant de 58 kilogrammes, l'examem des urines me donne les moyennes suivantes :

Volume : 1,245 cent. cubes : densité : 1014,6 ; urée : 13 gr. 32[1], soit 0 gr, 23 d'urée par kilogramme de poids.

A partir du 13, et les deux jours suivants les aliments azotés sont ramenés à 0 gr. 50 par kilogramme de poids, et les hydrocarbonés cal-

1. Pendant toute cette expérience l'analyse des urines a été faite par M. Saloz.

culés pour donner seulement 1 500 calories environ, soit en tout 25 calories per kilogramme de poids. C'est donc là une alimentation doublement insuffisanle. Cela l'est pour les hydrocarbonés comme pour les azotés. Or, les températures moyennes étant pour les trois jours 18° pour les maxima et 6° pour les minima, l'examen des urines donne les moyennes suivantes :

Volume : 1 660 cent. cubes ; densité : 1 008 ; urée : 10 gr. 90, soit 0 gr. 17 par kilogramme de poids.

Le 16 et le 17 sont consacrés à des expériences sur l'excrétion des chlorures.

Mais le 18, et les deux jours suivants, je reviens au régime ordinaire, soit 1 gr. 50 de substances azotées, et environ 40 calories par kilogramme de poids. La température pendant ces trois jours a été sensiblement plus basse. Les moyennes sont 11° pour les maxima et

DATES ET DURÉE	TEMPÉRATURE		EXAMEN DES URINES DANS LES 24 HEURES			
	DEGRÉ MAXIMUM	DEGRÉ MINIMUM	VOLUME	DENSITÉ	URÉE	URÉE PAR JOUR ET PAR KIL.
Régime réglé à 1 gr. 50 d'azote et 40 calories.						
8 Novembre . .	20	13	1 200	1 014	12,72	
9 — . .	17	12	1 120	1 015	14,11	
10 — . .	24	13	1 200	1 015	12,24	
11 — . .	16	8	1 230	1 015	13,53	
12 — . .	16	5	1 470	1 014	13,96	
Moyennes . .	18,6	10,2	1 248	1 014,6	13,32	0,23
Régime réglé à 0 gr. 50 d'azote et en tout 25 calories.						
13 Novembre . .	16	5	2 080	1 007	12,99	
14 — . .	19	8	1 520	1 008	10,18	
15 — . .	19	5	1 400	1 009	9,80	
Moyennes. . 3	18	6	1 660	1 008	10,96	0,17
16 Novembre . . / 17 — . .	Journées employées à faire des expériences sur l'excrétion du chlorure de sodium.					
Régime réglé à 1 gr. 25 d'azote par kilogramme et 35 calories.						
18 Novembre . .	11	0	1 170	1 010	15,22	
19 — . .	12	1	1 050	1 019	13,86	
20 — . .	10	3	1 420	1 018	13,75	
Moyennes. . 3	11	1,3	1 313	1 016	16,28	0,28

1°,3 pour les minima. Les moyennes pour l'examen de l'urines sont :

Volume : 1 313 cent. cubes ; densité : 1 016 ; urée : 16 gr. 28, soit 0 gr. 28 par kilogramme de poids.

Comme on le voit, pendant les trois jours d'alimentation insufisante, ainsi que dans les deux autres expériences qui ont été prolongées assez longtemps, l'urée est tombée sensiblement au même chiffre, à 0 gr. 17 par kilogramme de poids.

Le tableau qui précède reproduit les détails de cette expérience.

J'ai réuni dans le tableau suivant les faits principaux de ces cinq expériences.

TABLEAU N° 11

N°s D'ORDRE	NOMBRE DE JOURS	QUANTITÉ D'AZOTÉS		QUANTITÉ D'URÉE		
		AVANT ET APRÈS	PENDANT	AVANT	PENDANT	APRÈS
		gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
I	3	1,25	0,08	0,27	0,18	0,25
II	1	1,25	0,04	0,30	0,27	0,35
III	3	1,75	0,08	0,32	0,17	0,33
IV	2	1,75	0,50	0,35	0,29	0,35
V	3	125-150	0,50	0,23	0,17	0,28
Moyennes et totaux . .	9	1,50	0,18	0,31	0,23	0,32

Ces expériences prises dans leur ensemble ont donc duré 12 jours. Pour toutes le résultat a été constant : sous l'influence de la diminution des azotés, l'urée a toujours diminué. Il en a été surtout ainsi pendant la première, la troisième et la cinquième qui, toutes les trois, ont duré 3 jours, et pendant lesquelles la quantité d'azotés ingérée a été inférieure même à celle contenue dans l'urée. Pendant ces trois expériences, la quantité d'azote prise avec les aliments était donc insuffisante pour faire face aux frais d'entretien des tissus. Non seulement les azotés n'étaient pas utilisés par l'organisme pour faire de la chaleur, comme lorsqu'il y a excès des azotés sur les hydrocarbonés, mais la quantité d'azote contenue dans les aliments ingérés était insuffisante pour équilibrer, qu'on me permette l'expression, l'usure des tissus. L'organisme ne recevait que 0 gr. 03 d'azote

par kilogramme, et rien que par les urines il en perdait 0 gr. 08.

Dans ces trois expériences, faites par des températures bien différentes, je crois devoir le faire remarquer, malgré cette ingestion si minime d'azote, j'ai éliminé 0 gr. 17 et 0 gr. 18 d'urée par kilogramme de poids, soit, je viens de le dire, 0 gr. 08 d'azote. Il faut donc considérer comme très probable qu'au moins dans les conditions d'une vie active, l'excrétion de l'urée ne saurait guère descendre au-dessous. J'ai déjà fait remarquer que c'est à cette même quantité que P. Bert était arrivé dès 1878.

Je dois faire remarquer, du reste, que la voie urinaire n'est pas la seule par laquelle s'éliminent les déchets des azotés.

L'azote sous des formes diverses, et en quantités très variables, surtout dans l'état pathologique, s'élimine par la desquamation cutanée, par la desquamation intestinale, par les divers mucus, par les glandes sébacées et peut-être même, sous forme de gaz, par la voie pulmonaire. L'azote urinaire, qu'il soit sous forme d'urée, la seule dont je me suis occupé, mais qui, indiscutablement, correspond à la plus grande partie, ou bien encore qu'il soit sous forme d'acide urique ou de produits de combustion incomplète, ne représente qu'une partie de l'azote dépensé par l'organisme et nécessaire à son entretien.

Quant à la proportion existant entre l'azote éliminé total et celui qui s'élimine par la voie urinaire, je ne saurais la fixer. Toutefois, étant donné d'abord que l'azote urinaire peut être évalué à 0 gr. 10 par kilogramme de poids, et ensuite que l'azote contenu dans la ration moyenne de 1 gr. 50 d'azotés contient 0 gr. 23 d'azote et qu'enfin cette ration est suffisante, nous devons en conclure, sans trop nous éloigner de la vérité, que dans les conditions ci-dessus, l'azote urinaire représente sensiblement les deux cinquièmes de la quantité d'azote dépensée par l'organisme.

Ainsi, de tout ce qui précède, il résulte donc :

1° Qu'en diminuant les azotés contenus dans une ration d'entretien bien établie on peut diminuer l'excrétion de l'urée;

2° Que, toutefois, la quantité d'urée éliminée en état de santé et dans les conditions d'une vie active ne semble pas devoir descendre au-dessous de 0 gr. 18 à 0 gr. 20 soit environ 0 gr. 08 à 0 gr. 10 d'azote par kilogramme de poids, et cela même quand la quantité d'azote contenue dans les aliments ingérés reste de beaucoup inférieure à ces quantités;

3° Enfin que dans les conditions indiquées ci-dessus de santé et de vie active, ces 0 gr. 08 à 0 gr. 10 d'azote éliminés par les reins représentent environ les deux cinquièmes de l'azote éliminé par l'organisme et par conséquent nécessaire à son entretien.

RÉSUMÉ. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES. — CONCLUSIONS

Me voici enfin arrivé à la fin du long exposé de toutes ces expériences. J'ai résumé successivement celles faites sur le cobaye ne recevant qu'une alimentation purement végétale, puis celles faites sur le hérisson ayant été nourri exclusivement avec de la viande, et enfin celles faites sur l'homme ayant une alimentation mixte.

Or, comme on l'a vu, de chaque série de ces expériences se sont dégagés certains des faits que je me suis attaché à mettre en relief après chacune d'elles.

Mais néanmoins, je pense qu'il ne sera pas sans intérêt de reprendre toutes ces expériences, et après les avoir envisagées dans leur ensemble, de présenter à leur sujet les principales réflexions qu'elles suggèrent, et enfin de les résumer dans quelques conclusions.

Toutes ces expériences peuvent se diviser en deux groupes : le premier groupe comprenant celles qui ont été faites avec une ration suffisante; et le second celles faites avec une alimentation insuffisante.

A. *Relativement au premier groupe* les faits principaux sont les suivants :

1° D'une manière générale et toutes autres conditions égales d'ailleurs, l'alimentation animale donne une excrétion d'urée supérieure à celle d'une alimentation végétale.

2° Mais cette excrétion plus considérable d'urée sous l'influence de l'alimentation animale ne dépend nullement de l'origine de l'aliment, mais seulement de la proportion plus considérable d'azotés qu'il contient.

3° En somme, toutes les expériences faites avec une ration d'entretien au moins suffisante en azotés et bien établie au point de vue des calories, conduisent à cette conclusion générale, que la quantité d'urée excrétée dans ces conditions dépend de la proportion que les azotés occupent dans cette ration d'entretien.

Ceux-ci sont-ils en forte proportion, comme dans une alimentation constituée surtout par de la viande? l'urée sera excrétée en grande quantité; et, au contraire, son excrétion sera faible si les azotés ne représentent qu'une petite proportion des aliments.

Ces expériences en fournissent des exemples bien démonstratifs. Elles ont porté sur des animaux sensiblement de même poids, et dépensant à peu près le même nombre de calories, ce qui les rend tout à fait comparables. Or pour le cobaye, les azotés étaient aux hydrocarbonés dans la proportion de 1 à 5,4, et l'excrétion de l'urée a été de 0 gr. 39 par kilogramme de poids; tandis que pour le hérisson, ayant une ration d'entretien tout aussi bien réglée, mais pour lequel les azotés étaient dans la proportion de 1 à 0 gr. 25, l'excrétion de l'urée s'est élevée à 6 gr. 156.

4° Pour l'homme, l'observation attentive de mon alimentation suivie depuis bien des années, et aussi la large application que j'ai faite de ses résultats à la clinique, m'ont conduit à admettre que, pour les pays tempérés, on est sûr de fournir à l'organisme une quantité de substances azotées suffisantes pour ses besoins, en lui donnant de ces subtances, 1 gr. 25 pendant l'été, 1 gr. 50 pendant les saisons intermédiaires, et 1 gr. 75 pendant l'hiver. Dans les pays chauds, cette quantité peut même être descendue parfois jusqu'à 1 gramme; et dans les pays froids il peut être nécessaire de la porter jusqu'à 2 grammes.

5° Ces azotés et l'azote qu'ils contiennent, sinon dans leur totalité du moins en partie, sont indispensables à l'orga-

nisme pour remplacer les substances albuminoïdes qui sont ou bien désassimilées après usure, ou bien contenues soit dans les mucus, soit dans les éléments perdus par la desquamation cutanée et intestinale.

6° L'organisme trouvant ainsi dans ces aliments la quantité d'azote nécessaire à la réparation de ses pertes quotidiennes, en admettant que pour compléter cette réparation il ait besoin d'autres éléments chimiques que l'azote, tels que carbone, hydrogène et oxygène, il peut les trouver dans les aliments hydrocarbonés.

7° Ces mêmes aliments hydrocarbonés servent à la calorification. C'est même là leur but principal. Or les quantités d'azotés fixées ci-dessus étant suffisantes pour la réparation des tissus et le remplacement total des pertes en substances de cette nature, la pratique m'a conduit à admettre que, pour obtenir la quantité de calories correspondant à la ration d'entretien, il suffit d'une quantité d'hydrocarbonés quatre fois plus considérable que celle des azotés, soit 5 grammes par kilogramme de poids pendant l'été, 6 grammes pendant les saisons intermédiaires et 7 pendant l'hiver. Enfin 4 grammes seulement dans les pays chauds, et 8 grammes dans les pays froids.

B. *Relativement au deuxième groupe*, les points les plus importants sont les suivants :

1° L'alimentation insuffisante en azotés fait diminuer l'excrétion de l'urée, et dans de grandes proportions. Toutefois, nous avons vu qu'il y a une limite à cette diminution ; et je ne crois pas que, pour un homme adulte bien portant et menant une existence active, cette quantité puisse descendre au-dessous de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 par kilogramme de poids. Cette dépense minima me paraît correspondre à celle qui est due à l'usure des tissus ou plus exactement à la portion des substances albuminoïdes désassimilées qui s'élimine sous forme d'urée.

L'azote ayant fait partie de l'organisme ou bien contenu dans les aliments que ce dernier utilise pour produire de la chaleur, en effet, ne s'élimine qu'en partie sous forme d'urée. Outre une petite quantité qui s'élimine par la même voie

sous forme d'acide urique, d'acide hippurique ou d'autres produits azotés, une partie importante quitte l'organisme avec les produits de la desquamation cutanée et intestinale avec les divers mucus et même avec la matière sébacée.

2' De ces expériences et notamment de celles sur l'alimentation insuffisante, il résulte donc que, chez l'homme sain, l'urée a ou peut avoir deux origines.

Une certaine quantité, qui chez l'homme, je l'ai dit, est environ de 0 gr. 18 à 0 gr. 20 par kilogramme de poids, provient des substances albuminoïdes désassimilées. Ces substances, en effet, au moins en partie, sont oxydées ou hydratées et transformées en urée. Cette partie représente la quantité minima d'urée que peut former l'organisme. Il produit cette quantité, nous l'avons vu, même quand les azotés ingérés sont insuffisants pour fournir l'azote qu'elle contient. On doit la considérer comme peu variable.

Mais, de plus, l'urée peut avoir et a souvent une autre origine. Elle peut provenir des substancss azotées ingérées avec les aliments et utilisées par l'organisme pour produire du calorique.

Cette autre quantité est celle qui varie; et elle peut varier beaucoup. C'est celle qui se trouve dans les urines en plus de la quantité qui représente celle des déchets d'usure. Pour l'homme adulte en état de santé, nous devons donc considérer comme appartenant à l'urée alimentaire celle qui dépense 0 gr. 20 par kilogramme de poids.

3° C'est là ce qui a trait à l'état normal. Mais, en outre, dans certains cas pathologiques, des recherches personnelles me portent à admettre que l'urée peut avoir une troisième origine.

D'après ces recherches, elle pourrait, dans ces cas, être le résultat d'une série de dédoublements des substances albuminoïdes arrivant à être en excès dans l'organisme. Ces substances albuminoïdes, étant ainsi dans l'organisme en quantité trop considérable, se dédoubleraient peut-être sous l'influence de l'insuffisance d'oxygène; et par une série de transformations arriveraient à former soit des corps gras et de l'urée, soit du sucre et de l'urée, mais de l'urée dans

les deux cas. Ce serait même là, d'après ces idées, le mécanisme le plus fréquent de l'obésité et du diabète.

En résumé, l'urée en état de santé peut avoir deux origines : l'urée de *désassimilation* ou *d'entretien*, et l'urée d'*alimentation;* et à l'état pathologique, si ces idées étaient confirmées, elle pourrait avoir une troisième origine : nous aurions l'urée de *dédoublement*.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

De l'ensemble de ces expériences se dégagent, en outre, les conséquences pratiques suivantes :

1° Que pour apprécier les dépenses en urée d'un organisme, il est indispensable de ramener cette dépense au kilogramme de poids. On ne saurait, en effet, comparer, ce que l'on fait encore trop souvent, les dépenses d'un homme de 60 kilogrammes avec celles d'un homme de 75.

2° Que pour apprécier les quantités d'urée excrétées et en tirer des déductions soit théoriques, soit pratiques, qu'il s'agisse de sujets normaux ou malades, il est indispensable également de connaître exactement l'alimentation de ces sujets. Sans cette indication, les dosages, quelque soigneusement qu'ils soient faits, perdent presque toute leur valeur, puisque nous avons vu que l'on peut à volonté faire augmenter ou diminuer l'excrétion de l'urée en modifiant même faiblement les proportions des azotés.

3° Il me semble donc, par exemple, qu'on ne peut sans cette indication juger de l'état de la nutrition en se basant sur la quantité d'urée excrétée. J'ai pu me convaincre, en effet, aussi bien expérimentalement que cliniquement, qu'au moins dans l'immense majorité des cas, la quantité d'urée excrétée dépend moins de l'état de la nutrition que de la proportion d'azotés qui entrent dans l'alimentation. Même dans les cas où la nutrition paraissait le plus sûrement atteinte, comme dans la gravelle urique, la goutte et le diabète, cas dans lesquels les proportions d'urée étaient fortement augmentées, il a suffi de bien doser l'alimentation pour

que l'on vît l'urée revenir à son taux normal; et, fait important au point de vue pratique, pour voir aussi la plupart des troubles des diverses fonctions s'améliorer ou même disparaître. Les modifications de l'urée ne dépendaient donc pas, dans ces cas, d'un *trouble de la nutrition*, mais seulement d'un *vice de l'alimentation*.

Dans un certain nombre de cas, dans lesquels l'urée est augmentée, on est porté à conclure que c'est la combustion qui laisse à désirer. Or, comme conclusion générale, c'est là une erreur, car, au moins dans une partie de ces cas, l'organisme a une combustion suffisante, parfois même supérieure à ses besoins; et si la quantité d'urée est supérieure à la normale, c'est seulement parce qu'il brûle trop d'azotés.

4° L'état des divers organes digestifs peut aussi faire varier la quantité d'urée excrétée. Si l'une des catégories d'aliments, azotés, corps gras, amylacés, est mal digérée, et par conséquent si l'organisme est condamné à brûler d'une manière plus spéciale soit des hydrocarbonés, soit des azotés, on comprend facilement que ce soient les déchets de l'aliment utilisé plus spécialement qui soient formés en plus grande quantité.

L'excrétion de l'urée, lorsque le dosage de l'alimentation est bien fait, peut donc nous fournir des indications sur l'état fonctionnel de certains organes digestifs.

5° En ce qui nous concerne, une autre conséquence qui découle de ces expériences et tout particulièrement de celles de P. Bert et de celles faites sur moi-même, est que les azotés peuvent, sans inconvénient, être ramenés aux proportions relativement faibles d'un quart et même d'un cinquième par rapport aux hydrocarbonés.

Dans ces conditions, si nous prenons comme exemple la ration d'entretien moyenne de 1 gr. 50 par kilogramme de poids, l'excrétion de l'urée est de 0 gr. 30, c'est-à-dire d'un tiers au-dessus de la quantité qui correspond à l'urée de désassimilation, 0 gr. 20. Cette quantité d'azotés est donc suffisante puisque 0 gr. 10 sur 0 gr. 30 d'urée résultent de la combustion de ceux qui sont en trop pour assurer l'entretien.

6° Cela étant, on comprendra l'utilité qu'il peut y avoir, au moins dans certains cas pathologiques, à réduire les azotés à des proportions telles qu'ils ne dépassent que de peu celle qui est suffisante pour l'entretien des tissus. Dans ces conditions, au lieu de brûler des azotés, ce qui ne peut manquer d'être une fatigue pour le foie qui doit les modifier et pour le rein qui doit éliminer leurs déchets, l'organisme brûle surtout des hydrocarbonés dont les produits s'éliminent, au moins en grande partie, sous forme d'acide carbonique et d'eau par la voie pulmonaire et la surface cutanée.

7° Il doit en être ainsi au moins toutes les fois que le foie ou les reins, pour une cause quelconque, sont dans un état de diminution fonctionnelle. Je citerai surtout la plupart des affections arthritiques qui toutes, plus ou moins, s'accompagnent de sclérose de ces organes, et aussi l'influence de l'âge qui conduit au même résultat [1].

CONCLUSIONS

1° *L'urée chez l'homme sain a, le plus souvent, deux origines.*

2° *Une partie a pour origine les substances albuminoïdes désassimilées.*

Ces substances albuminoïdes représentent l'usure des éléments histologiques. Leur quantité est peu considérable et peu variable.

D'après les recherches précédentes, on peut l'évaluer de 1 gramme à 1 gr. 25 par kilogramme de poids, soit en azote 0 gr. 15 à 0 gr. 20.

Sur ces 0 gr. 15, 0 gr. 20 d'azote usés, la moitié ou les trois cinquièmes s'éliminent sous diverses formes : mucus, desquamation cutanée et intestinale, etc.; et l'autre moitié

1. N'est-ce pas ainsi qu'il faut expliquer, au moins en partie, la grande utilité du lait dans ces affections? Le lait de vache, en effet, sucré dans les proportions ordinaires et en calculant sa valeur en calories, nous offre les azotés dans la proportion de 1 à 4 par rapport aux hydrocarbonés.

ou deux cinquièmes par les urines, et cette dernière dans la presque totalité sous forme d'urée.

C'est cette partie de l'urée que je voudrais désigner sous le nom d'*urée de désassimilation*, pour indiquer son origine, ou d'*urée d'entretien*, pour indiquer qu'elle correspond aux frais d'entretien de l'organisme.

Elle représente l'*excrétion minima d'urée;* et sous ce rapport, on pourrait aussi la désigner sous le nom d'*urée minima.*

On la trouve, en effet, dans l'urine même quand tout l'azote qu'elle contient n'est pas fourni à l'organisme par l'alimentation.

3° *Chez l'homme sain et menant une vie active, cette urée de désassimilation, d'entretien ou minima est environ de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 par kilogramme de poids. Elle contient donc de 0 gr. 07 à 0 gr. 09 d'azote, soit, on le voit, à peu près la moitié ou les deux cinquièmes de celui qui représente l'usure totale.*

4° *La quantité d'urée qui existe en plus de la précédente a pour origine la combustion des aliments azotés, lorsque ceux-ci pénètrent dans le torrent circulatoire en quantité plus que suffisante pour compenser les albuminoïdes désassimilés.*

Je voudrais désigner cette seconde partie de l'urée sous le nom d'*urée d'alimentation.* On indiquerait ainsi son origine. Cette urée d'alimentation, contrairement à la première, est d'abord très variable et ensuite facilement variable.

Dans ces expériences, j'ai pu la faire passer de 0 grammes, avec l'alimentation insuffisante, à 0 gr. 22 avec la suralimentation azotée.

J'ai obtenu ce résultat quand l'excrétion de l'urée a atteint 0 gr. 40, puisque de cette quantité il faut retrancher 0 gr. 18 représentant l'usure qui provient des albuminoïdes anciens désassimilés.

Par ce calcul, en tenant compte de son azote, on arrive très sensiblement à saisir l'origine de cette urée d'alimentation.

Pour atteindre cette excrétion de 0 gr. 40 d'urée, j'avais dû augmenter mes aliments azotés de 1 gr. 25 à 2 grammes,

soit de 0 gr. 75 par kilogramme. Or ces 0 gr. 75 d'azotés contenaient 0 gr. 11 d'azote et les 0 gr. 22 d'urée en contiennent 0 gr. 10.

On peut donc admettre que, très sensiblement, la totalité de l'azote de ces aliments a été éliminée sous forme d'urée. C'est donc bien là une *urée d'alimentation.*

5° *On se souvient que j'ai fixé les quantités d'urée à éliminer selon les saisons dans les pays tempérés de 0 gr. 25 à 0 gr. 35. Dans ces quantités, l'urée de désassimilation étant toujours sensiblement dans les environs de 0 gr. 15 à 0 gr. 20, il reste pour l'urée d'alimentation de 0 gr. 10 à 0 gr. 15.*

Cela nous prouve que les quantités d'azotés correspondant à ces excrétions d'urée dépassent un peu les quantités nécessaires, puisque l'organisme, après avoir réparé ces pertes, peut encore en brûler une petite quantité.

Dans le dosage ainsi fait, l'urée d'alimentation n'existe qu'en petite quantité. Mais, je l'ai dit, l'urée ayant cette origine varie beaucoup et facilement. Je l'ai portée à 0 gr. 22 dans mes expériences de suralimentation azotée, et je l'ai trouvée parfois, même chez l'homme, bien au delà. Il suffit pour cela qu'il brûle des azotés au lieu d'hydrocarbonés.

C'est aussi ce qui a lieu, et alors dans de très fortes proportions, chez les animaux vivant de viande comme le hérisson. On a vu, en effet, que sous cette influence, jointe il est vrai à celle du petit volume qui augmente beaucoup les dépenses, l'excrétion de l'urée a pu dépasser chez cet animal 8 grammes par kilogramme de poids.

6° *L'urée, en état de santé, a donc déjà deux origines; mais, en outre, mes recherches rendent probable qu'elle peut, dans certains cas pathologiques, en avoir une troisième : l'urée pourrait être le résultat d'un dédoublement des albuminoïdes introduits en excès dans le torrent circulatoire.*

Dans ces cas, l'organisme ne pouvant brûler la totalité de ces substances, soit par hydratation, soit par des procédés qui nous sont encore inconnus, les dédoublerait ou bien en corps gras et en urée, emmagasinant les premiers et en rejetant les seconds, ou bien en sucre et en urée, et éliminerait les deux. Dans le premier cas, l'organisme marcherait

vers l'embonpoint, il pourrait arriver à l'obésité; et dans le second cas, à la glycosurie et au diabète.

Outre les urées de *désassimilation* et d'*alimentation*, il y aurait donc une urée provenant des aliments comme cette dernière, mais produite par *dédoublement*.

7° *Les déductions à tirer de l'excrétion de l'urée ne peuvent avoir de la valeur qu'à la condition de connaître exactement l'alimentation.*

8° *Au moins dans un grand nombre de cas, l'augmentation de l'urée au-dessus des chiffres que j'ai fixés ne prouve pas que les oxydations se fassent mal, mais seulement que l'organisme en question brûle des azotés au lieu de brûler des hydrocarbonés.*

9° Pour l'homme en état de santé, les quantités de substances azotées que j'ai fixées, depuis 1895, comme étant celles de la ration d'entretien, et que j'ai reproduites dans ce travail, sont donc plus que *suffisantes pour assurer à l'organisme l'azote nécessaire à l'entretien de ses tissus.*

Une partie de ces azotés est même toujours employée à la combustion, puisque toujours la quantité d'urée excrétée avec ces diverses rations dépasse 0 gr. 20 par kilogramme.

10° *Dans l'établissement de notre ration, la proportion de 1 d'azotés pour 1 d'hydrocarbonés, en comprenant parmi ces derniers une certaine proportion de leurs deux catégories, est plus que suffisante.*

Je rappelle que pendant l'allaitement exclusif au sein, les azotés n'atteignent pas cette proportion, et que cependant c'est pendant cette période que l'accroissement par kilogramme de poids est de beaucoup le plus considérable. Cette proportion suffit donc non seulement pour la ration d'entretien, mais même pour la ration de conserve.

11° *Cette proportion des azotés étant suffisante, je considère que même en état de santé, il ne peut y avoir que des avantages à ne pas l'augmenter.*

Je ne vois pas d'abord l'utilité qu'il pourrait y avoir à brûler des azotés, puisque précisément l'azote qu'ils contiennent est au moins en grande partie éliminé en nature sans fournir de chaleur. Ensuite, pour être brûlées, ces

substances ont besoin d'être dédoublées, et il est évident que l'organe chargé de le faire, le foie probablement, trouve là un surcroît de fonction qui ne peut que le fatiguer. Enfin il y a également, et presque sûrement un surcroît de fonction de la part des organes urinaires auxquels incombe l'élimination des déchets azotés. Il ne saurait être indifférent à ces organes d'éliminer 0 gr. 10 d'azote sous forme d'urée, d'acide urique, etc., ou d'en éliminer deux ou trois fois plus.

Or on conçoit que s'il en est déjà ainsi en état de santé, il doit en être de même, a fortiori, *lorsque les organes chargés soit du dédoublement, soit de l'élimination, sont en état de diminution ou d'insuffisance fonctionnelle.*

Aussi depuis longtemps suis-je arrivé à cette conviction, qui s'affermit de plus en plus, que dans le traitement de toutes les affections dans lesquelles ces organes sont atteints ou menacés, le point le plus important est le *dosage de l'alimentation*, c'est-à-dire *une alimentation fournissant un nombre de calories ne dépassant pas de beaucoup celui des dépenses de l'organisme, et dans laquelle, considérés au point de vue du poids, les azotés, par rapport aux hydrocarbonés, ne dépassent pas la proportion que j'ai fixée, de 1 à 4.*

HISTOIRE ET CRITIQUE

IV

LE MICROBE DE LA PESTE

Par le D[r] NETTER

L'analyse attentive des nombreuses relations auxquelles ont donné lieu les épidémies de peste anciennes et récentes évoque nécessairement l'idée qu'il s'agit d'une affection générale, contagieuse, transmissible par contact direct ou par l'intermédiaire des objets.

Tout portait donc, *a priori*, à penser que la peste était une maladie parasitaire, à espérer qu'on en trouverait le microbe, que la connaissance de ce microbe jetterait une lumière plus éclatante sur les lésions, la marche, l'étiologie de cette maladie.

Ces prévisions n'ont pas été démenties. Grâce à la perfection des méthodes microbiologistes, il a suffi de quelques jours aux élèves de Pasteur et de Koch pour arracher à la peste ses secrets.

C'est en effet le 7 et le 30 juillet 1894 que Kitasato et Yersin, à peine débarqués à Hong-Kong, annonçaient avoir isolé le bacille pesteux et fournissaient des renseignements très précieux sur les modes de contagion, la manière d'être du bacille en dehors du corps humain, l'influence des agents antiseptiques, etc.

Mais les résultats ont encore, on peut dire, dépassé toute espérance. Moins d'une année après, Yersin, Borrel et Calmette publiaient les résultats de leurs premiers travaux sur l'immunisation et le traitement de la peste, et le 26 juin 1896, Yersin obtenait à Canton, au moyen du sérum antipesteux, la guérison d'un Chinois atteint de peste, guérison bientôt suivie de beaucoup d'autres à Canton et Amoy. A la fin de 1896 Haffkine inaugurait les vaccinations antipesteuses, qui ont pris dans l'Inde un développement considérable.

Parmi les nombreux microbes pathogènes déjà isolés, il n'en est certes aucun dont l'étude ait acquis, en un temps aussi court, un degré pareil de perfection.

De tous les auteurs dont les travaux méritent d'être retenus, il n'en est point qui occupe un rang comparable à celui de Yersin. Ses recherches, absolument indépendantes de celles de Kitasato, ont présenté dès l'abord un degré de précision plus marqué, et les nombreuses descriptions qui ont suivi sont identiques à celle de Yersin, tandis qu'elles diffèrent en quelques points de celles de Kitasato. De plus, Yersin, nous l'avons vu, a fait connaître la façon d'immuniser contre la peste, de produire un sérum curatif qu'il a appliqué avec succès dès 1896.

Après Yersin il faut citer ses collaborateurs à l'Institut Pasteur : Roux, Borrel, Calmette, Salimbeni, Metschnikoff, Baszarow, Simond, Thiroux.

C'est à l'Institut Pasteur encore que Haffkine imagina contre l'infection cholérique une méthode de vaccination analogue à celle de Ferran, méthode qui le conduisit à la découverte de la vaccination antipesteuse.

Au cours de notre revue, nous établirons la part importante qui revient à d'autres auteurs de tous pays, soit qu'ils aient étudié le bacille pesteux dans les foyers épidémiques, comme les médecins des Indes ou les membres des missions japonaise, russe, allemande, autrichienne, italienne, égyptienne, ou qu'ils aient exécuté leurs recherches dans les laboratoires européens, comme Abel, Kolle, Klein, de Giaxa et Gosio, Schultz et nombre d'autres.

Le temps n'est plus où Guy de Chauliac pouvait écrire de la peste : « Parquoy elle fut inutile et honteuse pour les médecins d'autant qu'ils n'osoient visiter les malades de peur d'être infectés, et quand ils les visitoyent n'y faisoyent guères et ne gaignoient rien car tous les malades mouroient excepté quelque peu sur la fin qui en eschapèrent avec des bubons meurs. »

Loin de fuir la peste, nos contemporains ont été au devant d'elle, conscients du danger et ne se laissant point arrêter. Le chemin parcouru est déjà marqué de quelques tombes, et il convient de saluer en passant quelques-unes des victimes les plus connues : Ishigami mort à Hong-Kong, en 1898; Manser, à Bombay, en 1897; Muller, à Vienne, en 1898; Evans, à Calcutta et Camera Pestana, à Lisbonne, en 1899. Plus heureux, Aoyama, à Hong-Kong, en 1894; Hankin et Sticker, à Bombay, en 1897, ont contracté la peste mais ont guéri.

Nous essayerons d'établir, autant que possible, le bilan de nos connaissances sur le bacille pesteux, en essayant d'en montrer les applications essentielles à l'étiologie, à la clinique, à la prophylaxie et au traitement.

Nous verrons comment certaines notions en apparence nouvelles étaient déjà connues de la plus haute antiquité. Nous montrerons aussi comment les propriétés du bacille pesteux avaient été déjà prévues par les observateurs sagaces auxquels on doit l'installation des mesures

encore en vigueur dans les lazarets européens, mesures qui furent tout d'abord instituées à Venise en 1484. Ces rapprochements entre les données de l'observation ancienne et de l'expérimentation contemporaine ne seront pas, croyons-nous, sans intérêt.

Cette revue comprendra cinq parties :

1° Étude du bacille de la peste. La peste chez l'homme. Diagnostic bactériologique;

2° Influence des agents physiques et chimiques sur le bacille de la peste;

3° Le bacille de la peste dans les milieux extérieurs. Modes d'infection chez l'homme;

4° La peste spontanée chez les animaux et ses relations avec la peste humaine;

5° Sérothérapie et vaccination antipesteuses.

I. — Morphologie. Cultures. Action pathogène du bacille de la peste. Lésions de la peste humaine. Diagnostic bactériologique. Agglutination Spécificité du bacille.

Nous allons examiner tout d'abord les caractères morphologiques du bacille de la peste tels qu'on les constate sur les préparations provenant des malades.

Morphologie. — Dans le suc des bubons frais le bacille existe en très grande quantité. Yersin a dit que le bubon était une véritable purée de bacilles. Les éléments sont courts, trapus, et leur grand axe ne dépasse pas ordinairement le double de l'axe transversal. Ils pourraient ainsi être pris pour des microcoques, d'où le nom de cocco-bacille.

Les microbes prennent facilement les couleurs d'aniline. Ils se colorent inégalement avec les solutions faibles. Les extrémités arrondies se colorent plus fortement que le centre, de sorte que l'on voit souvent un espace clair au milieu.

Un certain nombre d'auteurs japonais ont beaucoup insisté sur cet espace clair donnant au microbe l'aspect d'une vacuole réfringente. Aoyama pense qu'il s'agit d'organismes différents des bâtonnets vus par Kitasato et croit que ces microcoorganismes sont les véritables parasites de la peste.

Yamagiwa attache une grande importance à cette apparence vacuolaire.

Quand on emploie la méthode de Gram, on voit le bacille se décolorer. Yersin mentionne cette décoloration dans ses premières communications. Kitasato, en 1894, dit qu'il ne saurait se prononcer sur ce point; mais Aoyama, qui participait avec Kitasato à la mission japonaise, dit que le bacille se décolore.

Plus tard Kitasato affirma que le bacille garde la couleur par la méthode de Gram. Cette divergence, ainsi que quelques autres qui trouveront leur place dans le courant de cette description, ont amené divers auteurs japonais, tels que Ogata et Yamagiwa, à considérer le microbe de Kitasato comme différent de celui de Yersin.

Yersin et Kitasato disent que quelquefois les bacilles paraissent comme entourés d'une capsule. Il ne paraît pas cependant s'agir d'une véritable capsule.

Zettnow a réussi cependant à déceler une sorte de capsule autour de bacilles provenant de cultures jeunes. Lœffler dit avoir trouvé toujours un léger espace clair autour des bacilles. Il ne peut décider s'il s'agit d'une vraie capsule ou d'une partie modifiée de la substance même du microbe.

Le bacille de la peste est dépourvu de mouvement.

Seul Kitasato dit avoir constaté une légère mobilité, peut-être s'agit-il seulement de mouvements browniens. Cependant Gordon aurait réussi à déceler sur certains éléments, l'existence d'un ou de deux cils. Lorsque le cil est unique il part d'une extrémité. S'il y en a deux, le second s'implante, non à l'autre extrémité, mais au milieu du corps.

Lœffler pense qu'il s'agit d'artifices de préparation et n'a jamais pu déceler de cils.

Cultures. — Le bacille de la peste se cultive facilement sur les divers milieux habituels.

Sur la gélose il forme des colonies blanches, transparentes, présentant des bords brisés quand on les examine à la lumière réfléchie, ne tardant pas à devenir confluentes. Ces colonies sont composées de bâtonnets d'abord très courts, en série linéaire de cinq ou six. A une époque plus avancée, les bâtonnets sont plus longs. Si la gélose est ancienne, la culture ne tardera pas à renfermer, à côté des bacilles conservant leurs caractères ordinaires, des éléments irréguliers, à formes de renflement, de gourde, de levure, etc. Yersin avait déjà signalé cette particularité, sur laquelle ont insisté davantage Haffkine et surtout Hankin et Leumann. Ces derniers ont trouvé que ces formes d'involution apparaissent au bout de 24 heures de séjour à l'étuve à 37°, lorsque la gélose renferme 2, 3 à 5 p. 100 de sel marin. Mme Schulz a montré que ces formes d'involution se voient aussi dans les bouillons de culture auxquels on ajoute des agents désinfectants et Lœffler a conseillé d'employer pour cette recherche des cultures dans le bouillon auquel on ajoute une petite quantité d'acide phénique.

La culture du bacille de la peste dans le bouillon rappelle celle du streptocoque de l'érysipèle. Le bouillon conserve sa limpidité, les colonies se déposent sous forme de petits grumeaux qui se mettent en suspension quand on agite le tube. Dans les cultures sur bouillon, le bacille de la peste prend une disposition linéaire· Ce groupement rap-

pelle le streptocoque. Un examen plus attentif montre cependant qu'il s'agit de petits bâtonnets placés bout à bout et non de cocci. Les cultures n'ont du reste pas toujours ce caractère. Weichselbaum, Albrecht et Ghon ont souvent noté le trouble uniforme du bouillon et la production d'un voile à sa surface.

Haffkine a fait connaître les caractères tout particuliers des cultures du bacille dans des ballons de bouillon à la surface desquels on fait flotter quelques gouttes de beurre ou du beurre de cacao. Les bacilles poussent au-dessous du beurre, de la partie inférieure duquel se détachent des sortes de stalactites qui plongent dans le liquide et finissent par atteindre le fond. En agitant le ballon on fait tomber au fond la culture, et il se fait un nouveau développement dans des conditions identiques. On peut recommencer 5 ou 6 fois. C'est avec des cultures de ce genre que Haffkine prépare son vaccin.

Le bacille de la peste se développe très bien sur la gélatine. Les colonies apparaissent au bout de 24 à 48 heures. Elles ne deviennent pas plus grosses que des têtes d'épingles. Au microscope, elles sont d'abord grises, puis brunes. Elles ont un aspect granuleux; si la gélatine est ensemencée par piqûre, on a une traînée composée de petits points qui ne liquéfient pas la gélatine.

Dans les cultures sur gélatine, les bacilles se présentent parfois sous forme de filaments (Klein).

Le bacille se développe dans le lait sans altérer son aspect.

Le bacille de la peste produit de l'indol; il forme des acides aux dépens du sucre (Hewlett).

Il ne se développe pas en l'absence de l'oxygène. Hesse dit cependant avoir suivi son développement pendant 2 jours.

Inoculations. — Les animaux sur lesquels ont été faites les premières expériences sont la souris, le rat, le cobaye, le lapin.

Ils sont tous très susceptibles et meurent régulièrement après inoculation. La mort survient après 1 à 3 jours chez la souris, 2 à 4 jours chez le rat et 2 à 5 chez le cobaye, 4 à 7 chez le lapin. Lorsque les animaux sont inoculés sous la peau, il se produit un engorgement œdémateux au point inoculé. Les ganglions correspondant à la région noculée deviennent volumineux et sensibles. La tumeur ganglionnaire fait des progrès marqués. L'animal présente de la fièvre, reste immobile, devient de moins en moins alerte. Il meurt avec un abaissement de la température. En incisant la région inguinale on fait écouler une grande quantité de sérosité. L'infiltration s'étend à une assez grande distance. Les autres ganglions sont plus gros et congestionnés. La rate est grosse tout en conservant sa consistance. Si la mort est retardée, les poumons sont enflammés, ils présentent des zones hépatisées en même temps que des petits noyaux miliaires gris.

Les membres de la commission autrichienne à Bombay ont pu don-

ner la peste aux cobayes en frictionnant énergiquement avec des cultures la peau simplement rasée ou même intacte.

Les animaux peuvent être infectés par d'autres voies.

L'inoculation intrapéritonéale détermine la mort des animaux sans production de bubons. Il s'agit alors d'altérations rappelant la forme septicémique de l'homme.

Les animaux peuvent contracter la peste par les voies respiratoires. Zabolotny, Roux, Baszarow ont montré comment il faut opérer chez le rat pour obtenir des résultats positifs.

Les souris et les rats contractent la peste en ingérant les cadavres d'animaux qui ont succombé à la maladie.

Zabolotny et Wyssokowitch, les membres des missions allemande, italienne et autrichienne à Bombay, ont fait de nombreuses inoculations au singe dont deux espèces, le macaque brun et le singe gris vénéré, sont très susceptibles. On peut, chez ces animaux, suivant le mode d'inoculation, réaliser le tableau clinique et les lésions anatomiques des principales formes de la peste chez l'homme. Lorsque l'inoculation sous-cutanée est faite très superficiellement et avec une petite quantité de culture, l'animal présente un bubon sans qu'il y ait en même temps d'altération au point d'inoculation.

On peut donner la maladie aux singes en leur faisant ingérer des cultures de bacilles. On trouve alors chez eux des lésions prédominant du côté de l'estomac et de l'intestin, l'infiltration hémorragique. Ces altérations montrent que l'infection s'est faite par voie digestive. Il faut de fortes doses.

Chez les animaux qui succombent à ces inoculations, on trouve des bacilles très nombreux dans les lésions locales, les ganglions, le sang et les viscères.

Les chevaux, bœufs, moutons, chèvres, chiens, chats peuvent prendre la peste par inoculation de fortes doses. Il n'y a pas lieu d'insister sur les caractères qu'elle présente chez eux.

Les oiseaux sont réfractaires, à moins qu'on ne les ait affaiblis par un jeûne prolongé. Devell a pu inoculer la peste à la grenouille.

Le bacille de la peste présente des différences très notables au point de vue de la virulence. Si on le transplante de tubes en tubes sans passage par les animaux, il perd à la longue son pouvoir pathogène. Yersin a remarqué que dans les cultures sur gélose, on voit apparaître des colonies de dimensions inégales. Les plus grosses colonies sont les moins virulentes. Elles se développent plus rapidement que les autres, et celles-ci venant à disparaître, on n'obtient plus, au bout d'un certain temps que des bacilles peu virulents ou même privés de virulence.

Toxines pesteuses. — La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître que les accidents de la peste sont à la fois d'ordre infectieux et

toxique. Ils font la part de la diffusion du bacille par le sang et des poisons sécrétés.

A ceux-ci ils attribuent les modifications du cœur et des vaisseaux, les lésions viscérales et les hémorragies.

Les membres de la mission allemande ont vu à Bombay sur trois fœtus des altérations de ce genre sans trouver trace de bacilles. Le placenta n'avait pas laissé passer les bacilles de la mère et avaient livré passage aux toxines.

La toxine pesteuse n'est contenue qu'en faible quantité en dehors du corps du microbe. Elle existe surtout dans le corps des microbes.

Lustig et Galleotti ont cherché à isoler les divers produits toxiques. Roux a isolé une toxine très active. Markl et les médecins allemands ont fait des recherches du même genre. Leurs résultats ne sont pas encore assez précis pour nous y arrêter longtemps.

Bacille de Yersin et bacille de Kitasato. — On admet en général que le bacille isolé par Yersin est identique à celui de Kitasato, et l'on est porté à considérer les petites différences relevées entre les descriptions des deux auteurs comme sans importance. Cette opinion est d'autant plus vraisemblable que certains auteurs, comme Kolle et Abel, ont eu entre les mains des cultures provenant de Kitasato et de Yersin et n'ont point relevé de différence.

Cependant les médecins japonais Aoyama, Ogata, Yamagiwa soutiennent que le microbe de Kitasato est différent du microbe de Yersin, qui, pour eux, serait le seul microbe de la peste.

Dans un article récent, Kitasato s'exprime de la façon la plus catégorique contre l'identité des microbes, et il se base sur les caractères suivants.

Le microbe de Yersin est sensiblement plus gros que celui de Kitasato et n'a pas l'apparence de diplocoque de ce dernier.

Le microbe de Yersin n'a pas de capsule, n'est pas mobile et se décolore par le Gram.

Le microbe de Yersin donne sur la gélose des cultures très apparentes, qui finissent par former une couche blanche crémeuse.

Le microbe de Kitasato forme sur gélose de petites colonies très fines, transparentes, ne dépassant pas la tête d'une épingle, cessant de croître et tendant à disparaître à partir du 4e jour, ayant l'aspect des cultures du pneumocoque.

Le microbe de Kitasato donne un trouble uniforme dans les cultures, dans le bouillon. Il coagule le lait.

Le microbe de Kitasato a été rencontré d'une façon constante dans le sang, et on l'y retrouve encore 3 et 4 semaines après la fin de la maladie; Yersin ne trouve son bacille dans le sang que dans les cas graves.

Il est bien certain que dans ce parallèle on relève des dissemblances

très grandes et qu'il y aurait grand intérêt à être absolument fixé sur les relations entre le microbe de Kitasato et celui de Yersin.

C'est du reste surtout affaire à Kitasato et à ses élèves, car les nombreux auteurs qui, depuis 1894, ont isolé le bacille de la peste ont reconnu l'exactitude de la description de Yersin, et c'est au bacille de Yersin que s'appliquera toute la suite de cette revue.

Peste bubonique chez l'homme. — La peste chez l'homme peut revêtir diverses formes.

Dans la forme classique, la plus commune et la plus anciennement décrite, il existe dès le premier jour un engorgement ganglionnaire qui va en augmentant. Au bout d'un certain temps, le ganglion se ramollit, et dans les cas prolongés il suppure. L'examen bactériologique de la sérosité obtenue après ponction ou incision montre un très grand nombre de bacilles. Quand le bubon a suppuré, les bacilles ont le plus souvent disparu et sont remplacés par les agents habituels de la suppuration : staphylocoques et streptocoques. Quelquefois le pus de ces bubons est stérile.

Le bacille de la peste a certainement gagné les ganglions par les vaisseaux lymphatiques. Dans un certain nombre de cas, une traînée de lymphangite indique le chemin suivi par les agents pathogènes pour arriver au ganglion.

Chez d'autres, il existe une altération cutanée correspondant au point de pénétration. Dans cette lésion initiale, vésicule, pustule, furoncle, on constate la présence du bacille pesteux.

Les inoculations au singe ont montré du reste comment la lésion ganglionnaire peut succéder à l'inoculation cutanée ou sous-cutanée sans que celle-ci laisse aucune trace.

Dans les formes atténuées de la peste, les altérations restent exclusivement limitées aux ganglions, les phénomènes généraux sont peu intenses ou peuvent manquer.

Les ganglions lymphatiques jouent évidemment vis-à-vis du bacille pesteux un rôle de défense analogue à celui que nous leur voyons exercer dans d'autres infections.

Giovanni Peres a fait des expériences sur des cobayes auxquels il inocule des cultures du bacille pesteux provenant des ganglions lymphatiques. Il fait un certain nombre de passages, c'est-à-dire que pour le second passage il emploie les cultures des ganglions du cobaye inoculé avec les cultures du ganglion du premier cobaye, et ainsi de suite. Parallèlement, un nombre égal de cobayes reçoit des cultures de la rate.

Les animaux inoculés avec les autres ganglions de la première série sont déjà un peu moins violemment atteints, et à mesure que le nombre de passages par les ganglions a augmenté la virulence diminue.

Les 4 animaux inoculés avec les cultures du premier passage ont une survie moyenne de 5 jours 1/4.

Les 4 avec les cultures du deuxième passage, une survie de 6 jours 1/2.

Les 4 avec une culture du troisième passage, une survie de 7 jours 3/4.

Sur les 4 animaux inoculés avec les cultures provenant du quatrième passage, 2 survécurent, 2 moururent après 8 et 10 jours.

Enfin les 2 animaux inoculés avec les cultures du ganglion du cinquième passage survivent. Les animaux témoins inoculés avec des cultures de la rate meurent sans exception et presque toujours plus rapidement que les animaux inoculés avec les cultures ganglionnaires.

Ces expériences de Peres cadrent à merveille avec ce que nous savons de l'atténuation du bacille pesteux dans les bubons des malades.

Elles nous permettent de nous rendre encore mieux compte de la signification de ces pestes atténuées, de ces pestes ambulantes signalées au début et à la fin de nombre d'épidémies et sur lesquelles Simpson et Cobb ont appelé tout particulièrement l'attention en 1896, à Calcutta.

Thiroux a trouvé le bacille de Yersin dans la lymphangite infectieuse de l'île de la Réunion, maladie endémique dans les îles Mascaraignes depuis assez longtemps.

Chez les sujets qui succombent à la peste bubonique, on trouve la rate augmentée de volume, les organes congestionnés, etc.

L'examen bactériologique montre presque toujours des bacilles dans le sang, dans les ganglions autres que le bubon, dans les viscères.

Au début de la maladie, on ne trouve guère le bacille ailleurs que dans les ganglions.

Kitasato dit avoir décelé presque toujours la présence du bacille dans le sang provenant d'une piqûre de l'index, et Wilon l'a vu chez 29 malades sur 35, soit 83 p. 100.

Yersin, au contraire, ne l'a trouvé que dans les cas mortels et à une date rapprochée de la mort.

Les membres de la commission allemande ont trouvé le bacille dans le sang chez 43 sujets sur 124; ceux de la commission autrichienne, chez 55 sur 122; Galeotti et Polverini, chez 6 sur 15.

On trouverait donc le bacille dans le sang dans plus d'un tiers des cas. Les bacilles sont plus souvent constatés dans les cas graves et dans ces cas ils existent parfois en assez grande quantité. Le plus ordinairement leur nombre est minime et l'examen microscopique ne suffit pas à les déceler, mais doit être complété par les cultures.

Peste pneumonique. — La peste à Bombay a revêtu souvent la forme pneumonique sur laquelle Childe a eu le mérite d'attirer le premier l'attention. Cette peste pneumonique avait été commune au cours de la peste noire en 1348. On l'avait signalée dans les épidémies décrites dans les provinces de Garhwal et de Kumaon au commencement du siècle. Elle a été retrouvée dans chacune des manifestations contemporaines de l'épidémie. Elle est caractérisée cliniquement par le développement très rapide d'un foyer de condensation

pulmonaire donnant naissance aux symptômes de la pneumonie avec des troubles fonctionnels en désaccord avec les lésions.

L'examen bactériologique des poumons montre les vésicules pulmonaires et les bronchioles bourrées de bacilles. La pneumonie pesteuse est le plus ordinairement primitive et due à la pénétration du bacille par les voies aériennes. Cependant la pneumonie peut être secondaire et survenir au cours d'une peste bubonique. Dans ces cas, il s'agit tantôt d'une métastase (apport par les vaisseaux), tantôt d'une nouvelle infection (pénétration par les poumons). Hornabrook a vu à Dhurwar deux malades entrés pour une peste à bubons et pris de pneunomie pesteuse après l'admission d'un malade atteint de pneumonie pesteuse et couché dans le lit voisin. Il y a lieu de surveiller tout spécialement ces malades au point de vue de la contagion et l'on a proposé de placer un masque au-dessus de leur visage.

Diagnostic bactériologique. — L'expectoration des malades dans la forme pneumonique est le plus ordinairement blanchâtre ou striée de sang; rarement elle a le caractère du crachat habituel de la pneumonie. Dans tous les cas, le microscope y montre des bacilles en très grande quantité. Ils peuvent être mélangés à des pneumocoques ou à des streptocoques. Gotschlich a vu à Alexandrie des bacilles pesteux virulents dans les crachats 48 jours après la défervescence complète d'une pneumonie pesteuse.

Dans la forme septicémique qui n'est accompagnée ni de bubons ni de lésions inflammatoires des poumons, l'examen bactériologique montre des bacilles abondants dans le sang, les ganglions et les viscères.

La recherche du bacille de la peste est indispensable pour assurer le diagnostic de la malade soit du vivant du malade, soit après la mort.

On ne se contentera pas de l'examen microscopique, il y aura lieu de faire des cultures et des inoculations.

Si les recherches portent sur un cadavre, on prélèvera les ganglions, on prendra des fragments du foie, de la rate, on recueillera le sang du cœur.

La recherche du bacille à l'autopsie est plus difficile que pendant la vie. Les bacilles se laissent mal décolorer et sont déformés. Il est parfois impossible de les cultiver à partir du 4e jour. Il faut aussi compter souvent avec les infections mixtes ou secondaires.

S'il s'agit d'un sujet en vie, il conviendra de recueillir le suc d'un bubon à la période initiale, de faire porter l'examen sur le sang provenant d'une piqûre à l'index. On ne négligera point l'examen des produits de l'expectoration.

En dépit des assertions de Wilm, il semble que l'examen des déjections, de l'urine, de la sueur, etc., ne fournisse aucun élément utile au diagnostic.

Agglutination. — On pourra recourir à l'étude de l'agglutination. Zabolotny a, le premier en effet, établi que le sang des sujets convalescents de la peste agglutine les bacilles dans les cultures.

L'agglutination commence à se manifester vers la 2e semaine (1/10). Elle devient plus manifeste (1/25) au commencement de la 3e semaine. Elle est très évidente (1/50) dans la 4e semaine.

Les cas les plus graves offrent la propriété agglutinante la plus prononcée.

Les membres de la mission allemande ont examiné à ce point de vue le sang de 15 convalescents. Ils ont reconnu un pouvoir agglutinant chez 11 sujets et 5 fois seulement le pouvoir agglutinant dépassait 1 p. 20. La réaction n'est pas en rapport avec l'intensité qu'a présentée la maladie.

Ils en concluent que le séro-diagnostic n'a pas une valeur absolue. L'absence d'agglutination ne prouve pas que le malade n'a pas eu la peste. En revanche, une réaction positive a une réelle valeur, car les médecins allemands n'ont jamais vu d'agglutination avec le sang de sujets n'ayant pas eu la peste.

Leumann, qui a repris ces recherches, a vu l'agglutination 39 fois sur 40 sujets. Elle paraît parfois le 5e jour et est d'autant plus marquée que la peste a été plus sérieuse.

Spécificité du bacille. — La spécificité du bacille de la peste, sa relation étroite avec la peste bubonique ne sont plus contestées à l'heure présente.

Les apparitions répétées du fléau dans un grand nombre de localités ont montré partout que le bacille se trouvait chez tous les malades, et d'un autre côté on ne l'a jamais trouvé dans une autre maladie.

On a pu, avec les bacilles isolés par la culture, reproduire chez les animaux les lésions et les symptômes de la peste. Chez le singe, l'analogie clinique de la maladie expérimentale équivaut presque à une identité.

Il existe même des faits qui sont de véritables expériences d'inoculation de l'homme au moyen du bacille de la peste. Je fais ici allusion aux 3 cas de peste développés à Vienne, en Autriche, loin de tout foyer épidémique.

Le garçon de laboratoire qui fut la première victime contracta la maladie par suite du manque de précautions dont il fit preuve. Il était chargé de soigner les animaux qui avaient servi aux expériences avec des bacilles rapportés par Muller, Albrecht et Ghon de Bombay, en 1897, plus d'un an auparavant.

La relation étroite entre le bacille de Yersin et la peste sera plus amplement démontrée encore dans les autres parties de cette revue, soit que nous envisagions l'influence des agents physiques ou chimiques sur le bacille, soit que nous étudiions la dissémination du bacille en

dehors du corps humain, soit encore que nous nous occupions des maladies causées spontanément par la peste chez le rat, ou enfin que nous montrions l'efficacité préventive ou curative vis-à-vis de la peste des produits dérivés directement ou indirectement des cultures microbiennes.

II. — Influence des agents physiques et chimiques sur le bacille pesteux.

Des recherches très nombreuses ont eu pour but de déterminer la façon dont le bacille de la peste se comporte sous l'influence de causes diverses.

Résistance du bacille pesteux. — Le bacille de la peste se développe assez bien dans les milieux nutritifs les plus divers. Il ne paraît pas exigeant non plus au point de vue de la température. La température la plus favorable semble varier entre 30° et 37°. Il semble mieux pousser à 30° qu'à 37°. Le développement est très satisfaisant encore à une température de 18° à 20°. Les colonies sur gélatine se font encore non seulement à 12°, mais encore à 5°. Le développement est toujours assez lent.

Le bacille de la peste vit longtemps s'il est conservé à l'abri de la lumière et de la sécheresse. Gabritschevsky a trouvé les bacilles encore vivants dans une culture sur agar conservée pendant 2 ans dans une armoire obscure. La vitalité était encore intacte après 5 mois dans le sang du cœur conservé dans un tube scellé; au bout de 2 ans par le pus d'un cobaye ayant succombé à la peste. Maassen a trouvé encore intacte la virulence d'une culture conservée deux ans à l'office sanitaire allemand dans un tube scellé et soustrait à l'influence de la lumière.

Températures basses. — L'influence des températures inférieures à 0° a été étudiée surtout par des médecins russes.

Wladimiroff et Kressling à Saint-Pétersbourg ont vu le bacille résister même après congélation, à une température de 0° à 20°. Le seul effet observé est un retard dans les cultures. Il n'y a aucune diminution de la virulence.

Kasansky a répété ces expériences à Kasan, pendant l'hiver de 1898-1899, pendant lequel la température maxima a été de 2°, minima de 33°,8. Il a placé des cultures hors de la fenêtre de son laboratoire.

Les cultures exposées au froid ont été soumises à plusieurs examens successifs. Au cours de ces examens elles dégelaient, pour se congeler dès qu'elles sortaient du laboratoire. Cela permettait de se rendre compte de l'effet de ces dégels.

Certaines de ces cultures étaient encore vivantes après 4 mois,

5 mois 4/2 et même 6 mois, et après avoir supporté des températures de 31°.

Dans quelques cas les bacilles avaient subi une diminution marquée de leur virulence. Les souris inoculées, au lieu de succomber en 2 jours, ne mouraient qu'après 14 jours ou 1 mois.

Cette résistance du bacille pesteux aux températures basses nous explique peut-être comment certains foyers endémiques de la peste dans l'Himalaya, dans la Transbaïkalie, dans la Mongolie, occupent des régions à températures très rigoureuses, surtout en hiver.

Températures élevées. — Le bacille pesteux supporte mal les températures élevées. Kitasato l'a vu mourir au bout de 30 minutes à 60°; Yersin au bout d'une heure à 58°. Abel trouve qu'il suffit pour le tuer d'une minute à 100°, de cinq minutes à 80°, de dix minutes à 70°, d'une demi-heure à une heure à 60°: Toptschieff constate que le bacille est détruit en 4 à 8 minutes à 58°, en 15 à 30 minutes à 54°, en 2 à 4 heures à 40°. L'action défavorable des températures élevées pourrait expliquer jusqu'à un certain point comment la peste n'envahit pas les pays à climat très chaud, et comment, dans les pays chauds, les épidémies cessent pendant les grandes chaleurs. Alpinus constate qu'en Égypte la peste s'arrête régulièrement au solstice d'été (22 juin).

On ne saurait, en revanche, attribuer l'arrêt des épidémies en hiver dans les régions tempérées en invoquant la seule action du froid sur les bacilles.

Dessiccation. — Nous passons maintenant à l'influence de la dessiccation. On sait combien celle-ci est défavorable aux micro-organismes dépourvus de spores. Le bacille de la peste obéit à la règle et résiste peu à la dessiccation.

Kitasato étalant à Hong-Kong, du suc de bubons sur des lamelles a retrouvé des bacilles vivants au bout de 30 heures. Ils étaient morts le 4e jour. Wilm ne trouve plus de développement après 4 jours et demi.

Les membres de le mission allemande ont répété ces expériences à Bombay.

Ils se sont adressés aux cultures pures, aux fragments d'organes, aux crachats, au pus. Ils ont choisi comme support des arbres, du verre, des échardes, des fils de soie, de coton, des fragments de papier buvard. La plus longue survie du bacille a été de 8 jours (une seule fois), assez souvent la survie a été de 6 jours.

Les expériences de Bombay et de Hong-Kong ont été faites à une température variant entre 28° et 30°. Répétées en Europe à une température de 16° à 20°, elles donnent des résultats un peu différents. Abel trouve des bacilles encore vivants après 6 à 9 jours, et même 14 jours sur les lamelles. Sur des fils, de la toile et dans des fragments d'organes, la survie va jusqu'à 30 et même 60 jours. De Giaxa et Gosio trouvent

également une survie de 30 jours. Eduardo Germano trouve le bacille encore vivant au bout d'un mois, après dessiccation, à la surface de tissus de soie et de laine.

Forster a trouvé le bacille pesteux encore vivant au bout de 45 jours sur des fils de coton desséchés. Lœffler a constaté une survie de 56 jours sur des fils de soie desséchés et maintenus dans l'obscurité.

Les membres de la Commission allemande ont constaté qu'avant de perdre la vitalité, le bacille pesteux perd sa virulence. Celle-ci est sensiblement diminuée à partir du 18e jour.

Cette différence entre les effets de la dessiocation suivant les températures, s'explique de la façon suivante. La dessiccation est d'autant plus défavorable au bacille qu'elle s'opère avec plus de rapidité. Le bacille meurt presque immédiatement si la dessiccation est faite dans le vide. Il vit plus longtemps après dessiccation à 20° qu'à 30° ou 35°.

La résistance du contage pesteux à la surface des objets pourra sans doute dépasser les termes qui sont fournis par les expériences du laboratoire. Celles-ci sont nécessairement limitées par la sensibilité des réactifs (cultures ou animaux d'expérience que l'on emploie).

En effet Baszarow, en s'adressant aux cobayes très susceptibles à la peste par voie d'inoculation intra-nasale, constate que la pulpe splénique desséchée dans le vide à la température de la chambre est encore virulente après 38 jours, et que la virulence ne commence à décroître que vers le 30e jour, la mort de l'animal se faisant attendre 6 jours 1/2 au lieu de 4 jours 1/2. Les cultures pesteuses mélangées à la terre d'infusoire conservent leur virulences moins longtemps. Le terme le plus élevé a été de 12 jours dans les expériences de Baszarow.

Objets susceptibles et non susceptibles. — Les épidémiologistes du XVIe siècle, qui attachaient une grande importance à la transmission de la peste par les objets, les foyers (fomites), avaient remarqué avec raison que certains objets (susceptibles) recèlent longtemps le contage de la peste et demandent des mesures de désinfection énergiques; que d'autres au contraire sont peu dangereux. Dans la première catégorie se placent les tissus de toute nature; dans la deuxième, les métaux et les minéraux de toutes sortes, les graines, les farines, etc.

Massa, qui écrivait en 1540, s'exprime à ce sujet de la façon suivante :

« Sed cum non omnes mercaturæ malitiâ aëris putridi inficiantur, omnes eas, quæ possunt et quæ non possunt hanc malitiam suscipere, subscribam generali quadam enarratione ne fastidio legentibus sim incipiam autem ab illis quæ facillime inficiuntur infectæque diu retinent et alias res hominesque inficere possunt si ab eis tractentur, et sunt lanæ sive vellera omnia, cotonum, linium, cannabis, sericum fila et omnia ex eis ducta vel quæ ex eis fiunt aut texuntur ut panni lanei, bombacinei, linei et serici, tapetæque et pelles, plumæ et pennæ et ejus generis res unà cum suis tegumentis, saccis et funibus. Quæ vero nullo

modo ab aeri pestilentiali inficiuntur sunt in primis metalla omnia et ex eis facta, ut sunt vasa et instrumenta diversa ex'ære, ferro, plumbo, stanno, argento et auro et ideo numini sive denarii tam aurei quam argenti aut æri nullam pestiferam qualitatem suscipere apti nati sunt, instrumenta etiam et arma ferrea minime inficiuntur quæ tuto accipi possunt quod si quis timuerit in aceto ea omnia deponat vel lavet cum aceto et amota erit omnes infectionis suspicio. Similiter et gemmæ et lapides omnes præciosi et marmori minime inficiuntur.

D'une façon générale, les corps susceptibles de retenir le contage étaient les corps poreux, à surface irrégulière. Les objets compacts à surface lisse étaient peu susceptibles de recéler le contage, et leur désinfection était des plus aisées. Les premiers se prêtent à la pénétration des microbes et opposent une résistance marquée non seulement à la dessiccation, mais encore à l'action des agents désinfectants. La situation est exactement l'inverse pour les objets métalliques.

Les résultats expérimentaux des bactériologistes devaient nécessairement concorder avec les notions fournies par l'observation des épidémiologistes.

La survie du bacille de la peste étalé sur les lamelles de verre et les échardes, sur les graines de céréale, est très courte : 6 heures à 6 jours. Sur les tissus de laine, de soie, de coton, elle a dépassé un mois (Kitasato, Abel, de Giaxa et Gosio, mission allemande, Germano) ; Abel a même noté une survie de 2 mois.

On voit que les choses se comportent absolument comme l'imaginaient les médecins du XVIe siècle, et l'on ne saurait rien modifier à la proposition suivante que nous extrayons du livre de Massa.

« Frumenta etiam omnia ut est triticum, far, hordœum, zœa et similia et eorum fariuæ non inficiuntur. Legumina etiam ut fabæ, ciceres, lentes, cicerculæ, fabeoli, pisa et similia pestilentialem infectionem non suscipiunt. Sacci tamen vel eorum tegmenta et funes inficiuntur, quare evacuare oportet frumenta et legumina, deinde sacci et alia tegmenta laventur et purificentur. »

Lumière solaire. — La lumière solaire exerce sur le bacille de la peste la même influence défavorable que sur les autres bactéries.

Pour Kitasato, il suffit de quelques heures pour Wilm, de 4 heures; pour Abel, d'une heure quand les bacilles forment une couche mince 7 h. 1/2 quand la couche est épaisse.

De Giaxa et Gosio constatent la destruction au bout de 2 heures à 3 h. 1/2 d'exposition pour les couches minces. Il faut beaucoup plus de temps quand on expose des tissus de coton et de toile imprégnés de bacilles.

Au bout de 12 heures on arrive bien à stériliser les pièces de toile simple. Mais après 18 heures les bacilles sont encore vivants si l'on a placé le linge en double.

Les membres de la Commission allemande arrivent à des résultats identiques.

En somme l'action désinfectante des rayons lumineux n'est pas douteuse; mais on ne saurait espérer réaliser dans la pratique des résultats aussi satisfaisants que ceux qu'ont fait espérer les premières expériences.

Agents désinfectants. — L'action des divers agents désinfectants sur le bacille de la peste a été étudiée par Kitasato, Yersin, Wilm, Abel, les membres de la Commission allemande aux Indes, De Giaxa et Gosio, Mme Schultz, etc.

Dans la plupart des recherches, on a fait agir les substances désinfectantes sur des morceaux de papier buvard, des fils de soie des lamelles de verre. Il convient, pour apprécier exactement dans ces circonstances le résultat obtenu, d'éloigner complètement après constatation la substance désinfectante. Celle-ci suffit à empêcher la croissance de microbes sans que ceux-ci soient morts.

Dans d'autres expériences, on a introduit la substance désinfectante dans des tubes de culture de bacille de la peste.

Nous ne saurions ici reproduire toutes ces expériences.

Nous dirons seulement que le sublimé, pour le bacille de la peste comme pour quantité de bactéries pathogènes, s'est montré l'agent le plus énergique.

Le rapport de la Commission allemande renferme le tableau suivant, qui donne le résumé de ses expériences.

		Nombre de minutes nécessaires pour détruire le bacille.
Acide phénique.	5 p. 100.	1
—	1 p. 100.	10
Lysol.	2,5 p. 100. . . .	1
—	1 p. 100.	5
Sublimé.	1 p. 1 000. . . .	destruction immédiate.
Chlorure de chaux.	1 p. 100.	15
Chaux vive.	1 p. 100.	30
Lait de chaux.	Mélange en quantité égale avec des selles.	60
Savon noir.	1 p. 100.	? plus d'une heure.
—	3 p. 100.	30
Acide sulfurique.	1 p. 2 000. . . .	5
Acide chlorhydrique.	1 p. 1 000	30
Acide acétique.	1 p. 200.	? plus d'une heure.
Acide lactique.	1 p. 1 000.	? plus d'une demi-heure.

Mme Schultz a trouvé que le sublimé pur en solution au millième détruit le bacille à coup sûr en une ou deux minutes.

Avec une solution à 1/2 000, les résultats ne sont pas constants.

La solution de sublimé additionnée d'acide chlorhydrique est encore plus active. Elle détruit le bacille en 2 minutes à la dose de 1/20000.

L'acide phénique à 1/50 tue les microbes en 2 minutes, à 1/100 en une 1/2 heure (Schultz), en 48 heures (Abel).

Le chlorure de chaux à 1/100 tue le bacille de la peste après 1/4 d'heure (Commission allemande) et deux minutes (Schultz); les solutions de chaux après 1 heure (Commission allemande), une demi-heure (Schultz).

L'aldéhyde formique n'a qu'une action très limitée d'après de Giaxa et Gosio; Mme Schultz trouve au contraire que sous forme de gaz et en prolongeant la durée d'action, elle devient un désinfectant précieux.

Valagussa a obtenu la désinfection du bacille pesteux au moyen de l'aldéhyde formique produite par l'autoclave Trillat. La désinfection est toujours complète au bout de 12 heures. Au contraire, l'aldéhyde formique produit par la combustion de l'alcool méthylique au moyen de la lampe de Barthel s'est montré inefficace même au bout de 24 heures.

Le même auteur a exposé des fils de soie imprégnés du bacille pesteux à la fumée obtenue par la combustion de bois légèrement mouillé. Le bacille a toujours été détruit après une exposition de 24 heures. Après 12 heures les résultats sont incertains. Il considère que la désinfection par la fumée est très efficace et surtout d'un prix de revient extrêmement modique.

Pratiques anciennes de purification. — Quelques-uns des agents physiques et chimiques dont nous avons étudié les effets sur le bacille de la peste avaient été employés depuis la plus haute antiquité, et leur efficacité reconnue contre le contage pesteux se trouve ainsi justifiée.

L'exposition à l'air et à la lumière était un moyen en vigueur à Venise depuis 1484. « On déchirait du haut en bas tous les cotons, tous les camelots, tous les chapeaux de castor, et des portefaix à bras nus y pratiquaient tous les jours diverses ouvertures pour procurer à l'air un libre accès. » (Mead.)

On faisait un usage très copieux des divers désinfectants généralement plus complexes que ceux dont nous avons signalé les effets, mais dans la composition desquels entraient les principaux agents d'efficacité non douteuse.

La fumée produite par les grands feux était réputée, depuis Hypocrate, un des meilleurs moyens de lutter contre les épidémies. Mead fait remarquer avec raison que ces brasiers n'ont nullement enrayé les progrès de la peste à Londres ni à Marseille. La purification de l'air qu'on prétendait obtenir par ce moyen ne saurait être, comme nous le verrons, le principal objectif dans la lutte contre la peste. En revanche, la fumigation des objets susceptibles qui était pratiquée avec grand soin est absolument raisonnable, comme l'ont montré les expériences récentes de Valagussa.

III. — Le bacille de la peste en dehors du corps humain.

Contagion directe de la peste. — Nous avons vu que le bacille de la peste existe dans la sérosité des bubons, qu'on le trouve plus rarement mais souvent encore, dans le pus, que dans un tiers des cas environ il a été décelé dans le sang des malades, et que l'expectoration dans la forme pneumonique contient une quantité énorme de ces microbes. On l'a rencontré plus rarement dans l'urine (Wilm, Mission allemande), et dans les déjections (Wilm, Galeotti et Polverini).

Nous savons d'autre part que le bacille de la peste séparé du corps des malades résiste au moins un certain temps aux agents externes et en particulier à la dessiccation.

On s'explique ainsi la possibilité de la contagion de la peste soit au contact des malades, soit au contact d'objets souillés par les malades.

Les premiers observateurs de l'épidémie de Hong-Kong et de Canton attribuent la plupart des cas de peste à des contacts de cette nature.

Aoyama attribue la fréquence de la peste chez les Chinois à cette particularité, qu'ils vont toujours nu-pieds, que les excorations des membres inférieurs fournissent une porte d'entrée au bacille.

Il cite des cas d'inoculation à la suite de piqûres à l'autopsie de pestiférés. Lui-même contracta la peste de cette façon. La *Gazette médicale de l'Inde* contient un certain nombre de cas analogues, et ils ont tous en commun les particularités suivantes. Apparition du bubon initial au niveau du ganglion correspondant, intervalle de 2 à 3 jours entre la piqûre et le début de la peste.

L'influence des linges et vêtements souillés par les malades est non moins évidente, et les médecins des douanes chinoises insistent sur l'incurie des Chinois qui vendent aux enchères les hardes des personnes ayant succombé à la peste. A Canton, en 1894, on a vendu les hardes de 60 000 à 70 000 pestiférés.

Transport par l'air. Poussières. — Au lieu de rester adhérentes aux vêtements et aux objets contenus dans les appartements, les particules chargées du contage peuvent se détacher sous forme de poussières et rester en suspension dans les locaux.

Nous abordons ici une question très discutée : celle du transport du germe de la peste par l'air, de la pénétration par les voies aériennes.

La peste, certainement, n'est pas portée à grande distance par les courants atmosphériques.

Comme le dit Massaria, elle ne passe pas d'un côté d'une rue à l'autre si elle n'y est portée par les malades ou les objets. Comme l'a dit d'une autre façon Desgenette après Voltaire : « Le contage est arrêté par un fossé. » Mais cela n'implique nullement que le contage ne puisse

être porté à petites distances par les poussières comme dans la transmission de la tuberculose.

La forme pneumonique de la peste ne peut même guère s'expliquer d'une autre façon.

Les expériences de Germano et Baszarow nous montrent que le bacille de la peste mélangé à des poussières sèches meurt assez vite. On ne le retrouve pas plus de 5 jours ou de 12 jours.

Kitasato, pendant l'épidémie de Hong-Kong, en 1894, a recherché la présence du bacille de la peste dans les poussières recueillies sur les murs des maisons habitées par les pestiférés. Il s'est adressé pour ces recherches aux inoculations à la souris. Il a réussi une fois à donner la peste à un animal.

Leumann a réussi 3 fois à déceler la présence du bacille sur le sol de 25 maisons où il était mort des pestiférés. Il n'a jamais pu faire pareille constatation dans les maisons où il n'y avait pas eu de cas de peste. Il pense que dans les 3 cas les bacilles pesteux avaient été portés par les crachats.

Bacille dans le sol. — L'idée que le contage de la peste pouvait être conservé dans le sol a été émise de tout temps. C'est ainsi que beaucoup d'auteurs ont attribué la peste à des émanations provenant du sol et que l'on a voulu expliquer la coïncidence souvent signalée entre les épidémies de peste et les tremblements de terre par l'exhalaison de gaz souterrains mis en liberté par ces catastrophes.

Nous aurons l'occasion d'insister sur la mortalité des rats au début des épidémies de peste. Cette mortalité, signalée surtout dans les épidémies de l'Inde et de la Chine, a été longtemps attribuée à une asphyxie.

D'après Mgr Fenouil, qui fut évêque dans le Yunnam plus de 40 ans, les épidémies de peste sont précédées d'épizooties frappant successivement les rats, les chats, les chiens, les cochons et les buffles.

Les rats succomberaient les premiers, parce que leur petite taille les expose plus immédiatement aux émanations du sol. L'apparition de la mortalité dans les autres espèces animales serait d'autant plus tardive qu'il s'agit d'animaux de taille plus élevée.

Les médecins du XVIe siècle avaient noté un fait analogue, ainsi qu'en témoigne la citation suivante que nous empruntons à Ambroise Paré :

« Aussi en sortent plusieurs autres comme taulpes, crapaux, viperes, couleuvres, lézards, aspics, crocodiles et autres de plusieurs et diverses espèces : toutes lesquelles betes sortent pour la fascherie de la vapeur putride et veneneuse qui est contenue es entrailles d'icelle, de laquelle mesme la plus part de telle vermine se fait : joint aussi qu'on les trouve quelquefois mortes en grand nombre. »

Au cours des épidémies de l'Écosse et de Londres, Skene (1568) et Lodge (1603) signalaient la grande mortalité des rats, des taupes, des

serpents, espèces animales vivant sous terre, et invoquaient la même explication.

On connaît aujourd'hui l'existence d'un assez grand nombre de localités dans lesquelles la peste existe presque toujours à l'état endémique, et d'où partent les poussées épidémiques semblables à l'épidémie actuelle. Aux foyers anciennement connus de la Mésopotamie, de la Perse, de l'Assyr, du nord de l'Inde, du Yunnam, de la Tripolitaine, il faut ajouter ceux de la Mongolie, de la Transbaïkalie, du Turkestan, de l'Ouganda.

Dans ces foyers on voit depuis de longues années la peste reparaître à intervalles variables.

Ces faits trouveraient l'explication la plus satisfaisante si l'on pouvait établir la persistance du contage dans le sol.

La bactériologie nous a déjà fourni quelques données à l'appui de cette thèse.

Nous savons déjà que le bacille de la peste, en dépit de sa fragilité apparente et de l'absence de spores, possède une résistance assez grande. Kasansky a vu le bacille de la peste encore vivant dans une culture âgée de 419 jours.

Ce bacille était encore virulent, mais sa virulence avait bien diminué, puisqu'une souris inoculée avec cette culture n'a succombé qu'au bout de 3 mois.

Gabritschewsky a retrouvé le bacille vivant après 2 ans dans un tube d'agar.

Germano a mélangé le bacille de la peste avec du sable, de l'humus, de l'argile, des briques pilées. Il a retrouvé le bacille en quantité innombrable au bout de 20 à 40 jours quand le milieu restait humide. Au bout de ce laps de temps, les bacilles semblent diminuer de quantité.

Cependant on en retrouve encore en quantité très notable au bout de 60 jours.

Il est très probable que les bacilles se retrouveraient beaucoup plus longtemps encore, mais Germano n'a pas poussé plus loin ses recherches.

Mais il y a plus. Yersin a montré directement la présence du bacille de la peste dans le sol. En 1894, à Hong-Kong, il a recueilli des échantillons de terre à des profondeurs de 4 à 5 centimètres, dans une maison qui avait été habitée par des malades, mais avait été désinfectée. Avec cette terre il a fait des ensemencements et a isolé un bacille ayant les caractères morphologiques du bacille de la peste, mais dépourvu du pouvoir pathogène. Yersin admet qu'il s'agit du bacille de la peste. On ne saurait s'arrêter devant l'absence du pouvoir pathogène. La virulence du bacille est en effet très variable, et l'observation citée plus haut de Kasansky nous fait voir précisément cette diminution marquée de la virulence.

Sous l'influence de causes particulières, le bacille contenu dans le sol

pourrait récupérer sa virulence, et ainsi s'explique les réapparitions de la peste dans les foyers endémiques.

Quant aux conditions qui ont fait pénétrer dans le sol le bacille de la peste, elles sont très diverses. On peut invoquer les sécrétions et excrétions, la présence de parasites ou d'animaux pestiférés On doit sans doute accorder une part importante à l'inhumation des corps de pestiférés.

Bacilles dans les cadavres. Cimetières. — On sait combien, au moyen âge, on redoutait les exhumations des cadavres de pestiférés, combien d'épidémies ont encore, à une époque plus rapprochée de nous, été attribuées au bouleversement de cimetières. Si, pour beaucoup de maladies, ces inquiétudes ont été exagérées, il semble que pour la peste elles ne sont pas absolument déraisonnables.

Yokote et Klein ont en effet cherché à déterminer la durée de la survie du bacille de la peste dans le corps des animaux ensevelis.

Les expériences de Yokote ont été faites au Japon sous la direction de Ogata. Il s'est adressé à des souris mortes après inoculation du bacille pesteux. Les cadavres placés dans une boîte munie d'un couvercle étaient enfouis sous terre.

Dans quatre séries d'expériences, la température extérieure a varié successivement entre 22° et 30°, 20° et 22°, 10° à 18, 0 et 10.

Le bacille, dans la première série, a été retrouvé après 7 jours, et sa présence était douteuse le 14e.

Dans la deuxième, la survie a été de 6 et 9 jours.

Dans la troisième, de 18 jours. Dans la quatrième, de 22 jours.

Ainsi la survie paraît être plus longue à une température tempérée ou froide.

Les expériences de Klein ont porté sur des cobayes auxquels il avait inoculé la peste dans l'aine. Les cadavres ont été, suivant les cas, enfouis directement dans la terre ou dans le sable ou placés dans des cercueils de bois. Il a recherché le bacille dans les bubons et dans la rate par la culture et les associations. Il a trouvé le bacille vivant au bout de 14 et 17 jours. Les résultats ont été constamment négatifs au bout de 21 et 28 jours. Les termes ont été les mêmes pour les corps enfouis directement et pour ceux placés dans des boîtes leur servant de cercueil.

Les auteurs dont nous venons de parler n'ont jamais trouvé le bacille pesteux en dehors des cadavres inhumés. Cependant Schottelien a pu déceler la présence du bacille dans la terre à une distance de 20 centimètres des corps de rats enfouis dans le sol.

Ferid bey Ibrahim affirme que le premier cas de peste à Djeddah en 1899 a été constaté le 22 février chez un mendiant de l'Assyr qui avait fait office de fossoyeur et avait ouvert des fosses dans lesquelles on avait enseveli les pestiférés de l'épidémie précédente..

Bacilles dans l'eau. — Wilm a cherché pendant combien de temps le bacille de la peste pouvait vivre dans l'eau.

Il l'a retrouvé dans l'eau distillée au bout de 20 jours, dans l'eau de puits après 10 jours, dans l'eau de mer après 6 jours. Abel a également noté une survie de 20 jours dans l'eau distillée, dans l'eau stérilisée et dans l'eau naturelle. Wilm a trouvé le bacille dans l'eau d'un puits de Hong-Kong.

Les membres de la Commission allemande ont trouvé que la survie ne dépasse pas 10 jours dans l'eau distillée et 5 jours dans l'eau des conduites de Bombay.

Kasanski a trouvé une survie variant entre 10 et 48 jours.

Drozdowsky a exposé des fils imprégnés de bacilles pesteux à de l'eau courante. Il a retrouvé le bacille pendant 7 jours de ce séjour dans l'eau de mer et pendant 14 jours dans l'eau de source, mais la virulence diminue.

Hankin a pu démontrer par l'inoculation à la souris la présence du bacille de la peste dans l'eau saumâtre d'une mare située au milieu d'habitations décimées par la peste, à Sewrée. L'épidémie prit fin après la désinfection de cet étang par l'acide phénique.

On avait lavé dans cette mare le linge des malades.

Cette eau salée ne servait naturellement pas à l'alimentation des habitants, mais ces rives servaient de latrines, et les villageois utilisaient l'eau pour se laver après la défécation. La contamination de l'eau est consécutive à l'apparition de la peste.

L'accord est du reste unanime pour refuser à l'eau une part même minime dans la diffusion de la peste.

Au moment de la fameuse épidémie de peste à Londres, en 1665, 10 000 personnes restèrent à bord des navires et des barques à l'ancre dans la Tamise sans qu'il y eût un cas parmi elles. La flotte resta toujours indemne, bien qu'on eût recruté à Londres même des matelots au début de l'épidémie.

A Canton, en 1894, il n'y eut pas de cas de peste parmi les habitants des jonques et sampangs, au nombre de près de 250 000. Beaucoup de Chinois fortunés, connaissant cette particularité, passèrent leur vie sur les bateaux pendant la durée de l'épidémie. La même immunité fut observée à Bombay sur environ 20 000 personnes.

La ville de Packhoï, située près de la frontière du Tonkin, a été souvent envahie par la peste. Il y a à Packhoï deux rues parallèles à la mer. La rue la plus rapprochée de la mer est plus rarement et plus légèrement atteinte, et dans cette rue les maisons du côté de la rive resteraient toujours à peu près indemnes (Netten Radcliffe).

Peste par ingestion. — Si l'ingestion de l'eau ne paraît pas pouvoir servir à la propagation de la peste, convient-il de repousser absolument la possibilité d'introduction du contage de la peste par le tube digestif?

Yersin a montré que les souris et les rats peuvent contracter la peste en mangeant les cadavres d'animaux qui ont succombé à l'infection.

Bandi et Balistrera ont répété ces expériences avec succès chez le cobaye. Wyssokowicz et Zabolotny chez le singe.

L'infection peut donc se faire par le tube digestif. Elle demande des quantités relativement considérables de matière inffectieuse et affecte d'ordinaire une marche subaiguë.

Bandi dit avoir observé chez le cobaye de la sensibilité à la pression du ventre et parfois des selles sanguinolentes.

Chez le singe, les symptômes gastro-intestinaux sont plus nets, et l'on trouve à l'autopsie une injection marquée et parfois des hémorrhagies de la muqueuse gastro-intestinale.

Chez l'homme, l'existence d'une peste primitivement gastro-intestinale ne paraît pas établie à la plupart des auteurs. Cependant Wilm, Galeotti et Polverini disent avoir rencontré maintes fois le bacille de la peste dans les déjections des pestiférés.

Les occasions de pénétration de la peste par le tube digestif sont du reste très rares.

Hankin a cherché si le bacille de la peste vivait à la surface des céréales ou de la farine, et il a trouvé qu'il disparaissait très rapidement, alors même qu'il avait arrosé les grains avec une grande proportion de cultures ou les avait mélangés avec des émulsions d'organes d'animaux pestiférés et les crachats de pestiférés (forme pneumonique). En général la survie ne dépassait pas 6 jours.

Transport par les insectes. — Yersin examinant les mouches crevées de son laboratoire de Hong-Kong a constaté que le corps de ces mouches renferme assez souvent des bacilles de la peste. Il en a conclu que ces animaux pouvaient servir de véhicule au contage.

Nutall a fait de nombreuses expériences. Il enferme des mouches dans des bocaux à la partie inférieure desquels il place du papier buvard imprégné d'une culture.

Les mouches meurent dans une forte proportion, surtout quand la température oscille entre 23° et 31°. Le corps des mouches crevées et même celui de celles qui survivent renferment souvent le bacille de la peste.

D'autres parasites peuvent transporter le bacille de la peste.

Hankin a constaté sa présence dans le corps des fourmis recueillies sur les cadavres d'animaux inoculés; Ogata, sur les puces. Nuttall a trouvé des bacilles dans le corps des punaises qu'il avait placées sur des animaux inoculés.

Les parasites que nous venons d'énumérer peuvent donc transporter le bacille de la peste et servir à la propagation de la maladie. Agissent-ils comme véhicules passifs pouvant déposer le contage sur les objets

ou comme agents actifs en introduisant dans le corps des bacilles? La question n'est pas encore tranchée pour Nuttal, qui n'a pu donner la peste aux animaux de laboratoire en les faisant piquer par des punaises qu'il avait placées au préalable sur des animaux malades. En revanche, Simond place des rats dans un bocal divisé par un treillage de telle façon que les animaux infectés ne puissent approcher des animaux sains. Les grilles n'empêchent pas les puces de passer d'un compartiment à l'autre et d'apporter la peste aux animaux introduits indemnes. Les membres de la Commission allemande, en revanche, ont échoué dans des expériences analogues.

L'intervention des insectes dans la transmission de la peste n'avait pas échappé aux anciens auteurs. Elle est incriminée avec une précision que nous ne pouvons dépasser dans le paragraphe suivant.

« Imo muscas tam infirmorum tam cadaverum succo saturatas mox in alias domos vicinales transmigrantes, dum sordibus suis comestibilia inficiunt, hominibus attulisse Mercurialis refert.

« Nobilis quidam in nupera peste Neapolitanea cum nescio quid ad fenestram observaret ecce crabro quidam advolans naso insedit et promuscidis spiculo eidem infixo tumorem quemdam effecit quo sensim crescente et intra viscera serpente veneno intra biduum (hand dubie ex contagioso humore quem musca ex cadavere susceperat) contracta peste extinctus fuit. »

Cette citation est empruntée à Kircher qui avait pressenti la nature animée du contage pesteux et avait cru voir à la loupe les animalcules pesteux.

IV. — Peste spontanée des animaux.

La peste n'est pas une maladie exclusivement propre à l'espèce humaine. Au cours des épidémies et même avant le début, on constate une mortalité anormale de certaines espèces animales.

L'épidémie de Hong-Kong a permis d'établir que cette mortalité était bien due à l'action du bacille de la peste.

Parmi les espèces animales susceptibles de contracter la peste, il faut placer au premier rang le rat et la souris. Nous devons encore citer une espèce particulière de marmottes, l'*Arctomys babal* ou *bobac*, le singe, une variété d'écureuils.

En revanche, les épizooties portant sur les chevaux, les bœufs, les buffles, les cochons, signalées de divers côtés, ne paraissent avoir aucun rapport avec la peste humaine, et dans les cas où on les trouve signalés il ne faut y voir que des coïncidences.

Peste des rats dans l'Inde et la Chine. — C'est la peste du rat qui offre le plus d'intérêt. Nous la trouvons mentionnée avec une grande

précision dans les narrations des médecins anglais Planck, Pearson, Hutcheson, qui ont observé la peste dans les provinces de Kumaon et de Garhwal, où elle porte le nom de Mahamarrie. Dans ces régions, les épidémies sont toujours précédées d'une mortalité remarquable des rats, et les indigènes sont tellement convaincus de la signification de cette mortalité qu'ils abandonnent leurs habitations et se retirent dans les jongles. Ils ne regagnent leurs villages que quelques mois plus tard.

Voici comment on a décrit à Francis la mort de ces rats. L'animal sort de son trou, circule sur le sol, fait quelques tours sur lui-même, crache le sang et meurt. Quelquefois on trouve un débris de chiffon entre ses dents.

D'après Cantlie, les rats malades ont de la raideur du train postérieur, qui tient à l'existence des bubons.

Dans le Yunnam et dans la Chine, la mortalité des rats a été signalée par tous les observateurs. Elle a été notée déjà à la fin du siècle dernier.

A Canton, à Hong-Kong, dans l'Inde, on a eu des occasions très nombreuses d'affirmer cette coïncidence.

Rennie dit qu'au début de mars, on avait déjà apporté 22000 cadavres de rats à Canton.

Yersin et Kitasato purent établir à Hong-Kong que cette mortalité des rats est due au bacille de la peste. Ils trouvèrent ce microbe en grande quantité dans le suc de la rate et des ganglions et dans le sang des animaux.

L'autopsie des rats, dans la grande majorité des cas, montre des lésions analogues à celles de la peste humaine : un engorgement des ganglions axillaires ou inguinaux entouré d'œdème, une rate tuméfiée et noire. Il s'agit alors, sans doute, de pénétration de contage au niveau de la peau. Chez d'autres animaux, on trouve l'estomac et l'intestin congestionnés, les ganglions mésentériques tuméfiés (pénétration par le tube digestif), ou encore des noyaux infarctoïdes dans les poumons (pénétration par les voies aériennes).

A Bombay, à Kurrachie, à Poona, et à Nha Trang, à Alexandrie, à Oporto, à l'Asuncion on a pu établir de même la présence des bacilles de la peste chez les rats morts au cours de l'épidémie.

Koch a pu, sur des rats envoyés de l'Afrique centrale et provenant d'un foyer de peste endémique, constater l'existence du bacille pesteux.

La souris est également susceptible de contracter spontanément la peste. On ne signale pas la mortalité de ces animaux à Bombay; mais Hankin l'a observée dans certaines localités de l'Inde, et Bitter et Noury Bey ont recueilli à Djeddah des souris malades ou mortes chez lesquelles ils ont trouvé le bacille de la peste.

On sait que le rat qui s'observe actuellement, le surmulot, *Mus decumanus*, est d'introduction récente et remontant seulement au siècle dernier.

Le gros rat noir qui le précéda ne s'introduisit lui-même en Angleterre que dans le cours du XVIIe siècle.

Peste des rongeurs dans l'antiquité. — Avant cette époque les souris étaient beaucoup plus fréquentes, et il est intéressant de rechercher si, à ce moment, la mortalité des souris avait été relevée au cours des épidémies de peste.

Le fait n'est pas douteux.

Lodge, au moment de l'épidémie de Londres, en 1603, s'exprime ainsi :

« And whenas rats, mouses and other creatures accustumed to live underground forsake their holes and habitations it is a loken ot corruption in the same by reason that such sorts of creatures forsake their wonted places of aboad. »

Hodges, dans sa narration de l'épidémie de Londres en 1665, signale encore cette exode des souris et autres animaux vivant sous terre :

« Animalcula subterranea viz, mures, talpæ, serpentes, cuniculi, vulpes, etc., malum prœsentia, latebras et cavernas deferant et sub dio in medium prodeant, se cautius subtratientia a periculo et pestem idcirco imminere prœsagientia. »

Mais nous pouvons citer un document bien plus ancien, qui montre que la relation entre la peste et les souris était connue depuis la plus haute antiquité.

Ce document est fourni par la Bible, livre I de Samuel, chapitres VI et VII.

Le voici.

« A la suite d'une bataille meurtrière, les Philistins avaient pris l'arche de l'Éternel aux Israélites et l'avaient mise dans le temple de leur dieu Dagon, à Aschdod. Le lendemain ils trouvèrent Dagon étendu face contre terre devant l'arche. Ils le prirent et le remirent à sa place.

« Le jour suivant, Dagon était de nouveau étendu la face contre terre devant l'arche de l'Éternel, sa tête et ses deux mains coupées gisaient sur le sol et le tronc seul était demeuré entier.

« Bien qu'émus de cet événement, les Philistins n'en gardèrent pas moins l'arche d'Israël, ce qui eut pour eux de graves conséquences. En effet, la main de l'Éternel s'appesantit sur les Aschdodiens et les désola; il les frappa de *tumeurs* à Aschdod et sur son teritoire.

« Les gens d'Aschdod, voyant ce qui leur arrivait, transportèrent l'arche à Gath.

« Après qu'on l'y eut transportée, la main de l'Éternel s'appesantit sur la ville et y répandit la consternation. Dieu frappa les habitants de *tumeurs dans les régions cachées*, depuis le plus grand jusqu'au plus petit.

« Ils envoyèrent alors l'arche de Dieu à Ekron. Quand elle arriva à Ekron, les gens d'Ekron s'écrièrent : Ils ont transporté ici l'arche du Dieu d'Israël pour nous faire périr tous.

« Ils firent donc réunir les principaux Philistins et leur dirent : Renvoyez l'arche du Dieu d'Israël, qu'elle retourne en son lieu et ne *nous fasse pas tous périr !* Car il régnait dans la ville une consternation mortelle et la main de Dieu s'y appesantissait.

« *Ceux qui ne mouraient pas étaient frappés de tumeurs;* le cri de la ville s'éleva jusqu'au ciel.

« Les Philistins, effrayés par cette épidémie, consultèrent leurs prêtres et leurs devins. Ceux-ci les engagèrent à renvoyer l'arche du Dieu d'Israël avec un sacrifice expiatoire ; *ce sacrifice selon le nombre des chefs, sera de cinq figures de tumeurs en or et autant de figures de souris.*

« Se conformant à cet avis, les Philistins placèrent l'arche avec les dix ex-voto sur un chariot neuf attelé de deux vaches laitières qui prirent le chemin de la Palestine, et c'est ainsi que se termina l'épidémie. »

La maladie qui frappait les Philistins était sans aucun doute la peste. C'était en effet une maladie épidémique très grave avec des bubons, tumeurs dans les parties cachées. Il y avait des cas non mortels avec bubons.

Si les prêtres et les devins Philistins conseillaient de mettre auprès de l'arche des ex-voto de souris à côté de reproductions des tumeurs, c'est qu'ils admettaient une certaine relation entre la maladie épidémique et la souris.

La traduction que nous venons de rapporter est due à des hébraïsants. Celle qui a cours habituellement et que reproduit ironiquement Voltaire dit que les Philistins eurent des hémorrhoïdes. Le mot qui se trouve dans la Bible signifie hauteur, tumeur [1]. On a traduit hémorrhoïdes parce que le texte parle de régions cachées. Mais les tumeurs de la peste occupent des régions cachées. Les hémorrhoïdes ne forment pas tumeur et n'ont jamais été des maladies épidémiques ni mortelles. Les traducteurs de la Vulgate, pour chercher à expliquer les images de souris, ont écrit que les souris firent des ravages chez les Philistins. Il semble bien ressortir de l'étude des textes que ce détail n'a été ajouté que tardivement. Thenius déjà avait écrit que la maladie des Philistins ne pouvait être que la peste bubonique. Le célèbre tableau de Nicolas Poussin qui représente la peste des Philistins est inspiré du texte biblique et le peintre y a fait figurer les rats.

Relation entre la peste des rats et la peste de l'homme. — On voit combien la relation entre la maladie des rongeurs et la peste de l'homme est ancienne et quelle importance on lui a accordée. Quelle est la nature exacte de cette relation.

Faut-il, avec les observateurs des épidémies anciennes de l'Angleterre, avec les indigènes de l'Inde, du Yunnam, de l'Afrique orientale,

1. La peste noire de 1348 est appelée « mortalité des bosses » (Guillaume de Machaut, *Empedemia des bossas*, Petit Thalamus).

voir seulement dans les rats des animaux témoins établissant la souillure du sol et le danger pour l'homme.

Faut-il leur attribuer un rôle déjà plus important et considérer cette maladie des rats comme une source d'infection pour le sol et comme une cause de persistance du contage dans certaines localités?

Les rats peuvent-ils enfin transmettre la maladie à l'homme et par quel mécanisme?

Nous allons nous efforcer de répondre à ces questions, qui ont reçu de différents auteurs des réponses variables.

Et tout d'abord, comment les rats peuvent-ils contracter la peste? Ils peuvent la prendre de différentes façons. Le contage peut pénétrer par les excoriations fréquentes des animaux, par les muqueuses non excoriées. Il suffit, comme l'ont montré Baszaroff et les membres de la mission allemande, d'appliquer une goutte de culture, avec une baguette de verre, à la surface des narines ou de la conjonctive, pour faire mourir l'animal en 2 ou 3 jours avec des lésions différentes, suivant qu'en pareil cas il y a pénétration directe (bubon), pénétration par le tube digestif (gastro-entérite et tuméfaction des ganglions mésentériques, etc.), pénétration par les voies respiratoires (pneumonie ou broncho-pneumonie). La peste du rat, comme l'avait établi déjà Yersin, peut résulter de l'ingestion de matières contaminées.

Le contage peut être fourni par les déjections ou excrétions, par les cadavres des pestiférés, par les objets souillés. Il peut évidemment aussi être fourni par des rats vivants ou morts atteints de la peste.

Dans le dernier cas, Simond pense que le plus ordinairement ce sont les puces qui se chargent du transport, et il a publié des expériences qui paraissent démonstratives.

Que les puces des rats puissent, dans un assez grand nombre de circonstances, porter le contage de la peste chez l'homme, la chose ne saurait être contestée. Simond et Hankin ont cité des faits assez nombreux de sujets atteints de la peste après avoir touché des rats malades ou morts. Simond pense que, dans ce cas de transport du rat à l'homme, comme de l'homme au rat et de l'homme à l'homme, il faut accorder aux puces un rôle essentiel. Nous sommes tout disposé à partager son opinion, tout en faisant observer que les insectes parasites d'une espèce animale, ne s'attaquent pas, le plus ordinairement, à une autre espèce.

Simond accorde au rat, dans la propagation de la peste, un rôle plus important encore. Pour lui les rats transporteraient le contage de la peste à des distances souvent très grandes.

La maladie se transmettant de rat à rat et les animaux malades s'éloignant du foyer contaminé, l'épizootie diffuse à la manière d'une épidémie, le contage se trouve ainsi porté par les rats à d'assez grandes distances.

Au cours de la première apparition de la peste à Bombay, Weir et

Vincent constatèrent que la mortalité des rats fit son apparition à des dates variables dans les divers quartiers de la ville, que dans chacun de ces quartiers la mortalité des rats débuta avant les premiers cas de peste humaine. Weir ne doute pas que les rats n'introduisirent la peste dans les divers quartiers. Si la peste avait été transmise par les hommes qui avaient fui Mandwi, tous les quartiers de Bombay et de la banlieue qui ont reçu simultanéments des fugitifs, auraient été envahis à peu près en même temps. Il n'en fut rien, la maladie rayonna autour de Mandwi à la manière d'une tache d'huile, frappant d'abord les quartiers avoisinant Mandwi, où la mortalité des rats débutait la neuvième semaines, respectant plus longtemps le quartier de Walkeswar situé sur une colline atteinte plus tardivement par les rats.

Les rats ne transmettraient pas seulement la peste en cheminant par terre. Il convient de redouter également la propagation de la peste par les rats transportés par les navires.

Le cas suivant semble justiciable de cette explication.

En février 1898, le paquebot *Shannon* effectue le voyage de Bombay à Aden et retour. L'épidémie faisait rage à Bombay à cette époque et le bateau eut à subir dans toute leur rigueur, avant le départ, toutes les mesures de garantie édictées par la conférence de Venise. Rien d'anormal ne fut remarqué pendant le voyage d'aller et pendant la relâche à Aden. Mais pendant la traversée du retour, des cadavres de rats furent trouvés dans la cabine du service postal où sont entassés les sacs à dépêches. Un peu après, l'employé des postes qui travaillait dans cette cabine fut atteint de peste. Cet employé n'avait pu apporter la peste dans ses effets ni être préalablement en période d'incubation, car il avait été embarqué à Aden et ne provenait pas d'un lieu pestiféré. Il aurait donc été infecté par des rats embarqués à Bombay.

Faut-il aller plus loin encore et admettre que les navires peuvent porter la peste dans un pays en y amenant des rats contaminés? Il est impossible d'affirmer que les navires n'aient pas apporté en même temps d'objets contaminés, et la commission chargée de rechercher l'origine de l'épidémie d'Alexandrie considère ce mode d'introduction comme possible.

Hankin cite une observation fort curieuse, établissant que dans une localité indienne, la peste a été portée à la fois aux rats et aux hommes par des objets venant d'une femme morte de la peste. Un habitant de Bombay perdit sa femme de la peste. Dix jours après il se rendit à Hurnai, localité où il n'y avait pas de peste. Il avait emporté les vêtements de la défunte. Au bout d'une semaine on trouve des rats morts dans sa maison. Bientôt les habitants de cette maison sont pris successivement de la peste, y compris cet homme. La peste, d'abord cantonnée dans la maison, s'étendit ensuite aux autres habitations du village.

Il est probable que dans le plus grand nombre des cas les choses se passent ainsi. La peste est introduite dans une localité par l'intermé-

diaire de marchandises et surtout d'effets contaminés. Les rats prennent la peste, comme les hommes, au contact avec ces eflets. Ils sont pris plutôt que les hommes parce qu'ils sont plus sensibles au bacille et qu'ils s'exposent plus vite à la contagion. La maladie se répand plus vite entre eux parce qu'ils sont nombreux et qu'ils ont entre eux plus de rapports.

Tout en accordant une grande importance au rôle des rats dans la transmission de la peste, nous nous demandons si l'on ne tend pas aujourd'hui à exagérer cette importance au détriment de l'importation par les malades et par les objets.

L'immunité en plein foyer de peste des communautés vivant absolument sequestrées (prisons à Rome en 1656, couvents à Marseille en 1720, hospice des Enfants-Assistés à Moscou en 1771, casernes et écoles à Alexandrie et au Caire, etc.) ne s'expliquerait pas aisément avec la théorie des rats, car rien n'a été fait pour empêcher l'introduction des rats dans ces maisons. De même on ne voit pas bien comment, avec la transmission par les rats, la peste serait souvent limitée à un côté d'une rue, à un pâté de maisons.

Si la peste pouvait être transportée à grande distance par les rats malades embarqués à bord des navires, on expliquerait difficilement comment l'institution des lazarets, qui a si longtemps protégé nos ports de la Méditerranée au temps où la peste était endémique dans l'Égypte, dans la Syrie et à Constantinople. En effet, les mesures quarantenaires ne visaient que les hommes et les marchandises et n'auraient point empêché les migrations des rongeurs.

Il nous a paru opportun de faire ces réserves. Elles ne nous empêchent pas d'approuver les mesures destinées à prévenir les dangers de transport des épidémies par les rats.

Peste des autres mammifères. — Nous nous sommes longuement étendu sur le rôle des rats dans la transmission de la peste. D'autres animaux contractent la peste spontanément et jouent un rôle important dans la persistance des foyers de la peste et dans la diffusion des épidémies.

Nous avons parlé des souris, et nous n'accorderons qu'une mention aux taupes, dont ne parlent pas les narrateurs modernes, mais qui, au dire de Skene, Lodge et Hodges, étaient frappées au cours des épidémies d'Écosse et d'Angleterre.

Nous nous arrêterons un peu plus longtemps à une variété de marmotte l'*Arctomys babal*, très commune dans la Mongolie chinoise et russe et dans le Thibet. Des médecins russes, Beliavsky et Reschetnikoff, ont montré l'analogie qui existe entre la peste et une maladie épidémique qui règne parmi les Buriates, peuplades habitant la Sibérie russe, près de la frontière chinoise, dans le district d'Akscha, à l'est du lac Baïkal. Les habitants de ce pays ont observé que la maladie frappe les individus qui ont touché des marmottes malades, soit pour les

manger, soit pour détacher leur fourrure. Ces marmottes appartiennent à la variété du nom d'*Aretomys babal* ou *bobac*. Ces animaux sont atteints presque chaque année à la fin de l'été d'une épizootie que les indigènes appelent peste d'*Aretomys* ou des *Sarbagans*. Ces animaux deviennent apathiques, se traînent péniblement et se laissent facilement prendre. Une tumeur rougeâtre, tendue, se développe au niveau des épaules. La maladie, presque toujours mortelle chez les indigènes contaminés, est éminemment contagieuse. Si l'infection se fait par les téguments externes, elle s'accompagne de bubons. Si c'est par le tube digestif, il y a de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée, parfois de l'expectoration sanguinolentes, et les bubons manquent.

Les singes, si communs dans l'Inde, où ils pénètrent en grand nombre dans les villes, ont été souvent trouvés atteints spontanément de la peste. Le fait a été signalé à Hurdwar, en octobre 1897 ; à Kunkhal, à Javalapour (Hankin), à Gadag (Alice Corthorn). Le diagnostic a été vérifié par l'examen anatomo-pathologique et par l'étude bactériologique. Simond et Alice Corthorn ont constaté de même l'existence de la peste spontanée chez le rat palmiste (*Sciurrus palmæum*), à Kurrachée et à Gadag. Il se peut que ces deux espèces animales, très répandues dans l'Inde, aient pu jouer dans la dissémination un rôle analogue à celui des rats.

Certaines relations épidémiques signalent une mortalité toute spéciale ou bétail et des animaux domestiques au cours de la peste.

On est aujourd'hui absolument d'accord pour reconnaître qu'il s'agit là seulement de coïncidences. La peste bovine, la fièvre aphthense n'ont certainement rien de commun avec la peste bubonique.

La plupart des expérimentateurs n'ont pu transmettre la peste au cochon, contrairement à ce que porterait à croire la narration de Boccace dans la préface du Decameron.

Si l'on conseillait de sacrifier les chiens et les chats au cours des épidémies de peste, ce n'était pas parce que l'on pensait que ces animaux étaient susceptibles de contracter la peste, mais seulement parce que leur toison semblait pouvoir s'imprégner seulement du contage de la peste.

Diemerbroeck et Mead pensent que les oiseaux et notamment les pigeons, peuvent contracter la peste. Les observations recueillies dans le cours de la dernière épidémie n'ont pas confirmé cette opinion.

Peste des serpents. — Il semble, en revanche, que certains animaux à sang froid puissent contracter la peste et même contribuer à sa diffusion.

Francis et Thomson, qui ont observé la peste endémique dans les provinces de Garhwal et Kumaun, nous apprennent que la mortalité des serpents était aussi marquée que celle des rats dans les localités où allait paraître la peste. Ils rapportent l'opinion des indigènes, d'après

lesquels les serpents deviennent malades pour avoir mangé les rats, alors que ceux-ci sont devenus malades en mangeant les grains. Francis fait remarquer que si les serpents prenaient le mal en dévorant les rats, on devrait noter une mortalité anormale des chats, et que celle-ci n'a jamais été signalée, pas plus que pour les chiens, qui dévorent cependant les cadavres des pestiférés.

Au XVIe siècle, Skene, et au XVIIe, Hodges, avaient déjà signalé la grande mortalité des serpents pendant les épidémies de peste en Écosse et en Angleterre.

Il est bien intéressant de constater que les Égyptiens semblent avoir entrevu des relations analogues.

Cicéron, dans le *De natura deorum*, donne une explication bien curieuse des raisons qui avaient porté les Égyptiens à adorer les ibis, comme ils faisaient des chats, des ichneumons et des crocodiles. Voici en quels termes s'exprime Cicéron :

« Les ibis sont de grands oiseaux qui, comme ils ont les jambes fortes et un long bec de corne, tuent quantité de serpents : par là ils sauvent l'Égypte des maladies contagieuses en tuant et mangeant les serpents que les vents de Libye envoient en Afrique. Ce qui fait que ces serpents ne font du mal ni par leur morsure quand ils sont en vie, ni par leur odeur quand ils sont morts. Si je ne craignais d'être long, je dirais quels services les Égyptiens tirent des ichneumons, des crocodiles, des chats. » (Cicéron, *De natura deorum*, l. I, p. XXXVI.)

Il n'a pas été fait encore, à notre connaissance, beaucoup d'expériences d'inoculations de la peste aux serpents. Nuttall a réussi à donner la peste à un serpent, *Pelias borus*, maintenu dans un local dont la température variait entre 26° et 28°. L'animal est mort au bout de 43 heures. Un serpent de la même espèce vivant à la température de 13°, a résisté à l'inoculation. De même le lézard paraît résister aux inoculations à 18°, et prend la peste entre 21° et 26°. Devell a montré, d'autre part, que l'on peut inoculer aisément la peste à la grenouille par le suc lymphatique et que la virulence, d'abord faible, peut être renforcée par une série de passages.

V. — Sérothérapie et vaccination antipesteuses.

Immunisation conférée par une première atteinte. — Une première atteinte de peste confère habituellement l'immunité contre une atteinte ultérieure. Le fait, qui souffre quelques exceptions, est reconnu depuis longtemps, et pour ce motif on avait l'habitude de prendre comme infirmiers, comme fossoyeurs, d'anciens malades (Samoilowitz à Moscou en 1771, Gosse en Morée, etc.).

Essais d'inoculation. — Vespremi, en 1755, proposa le premier l'ino-

culation de la peste dans l'espoir d'obtenir de cette façon une maladie atténuée comme dans l'inoculation variolique.

Un peu plus tard Samoilowitz, en 1781, proposa d'inoculer le virus pesteux de façon à donner une maladie légère destinée à préserver contre la peste. On prendra le pus d'un bubon arrivé à la maturité qui est moins virulent. Ces propositions restèrent à l'état de projet.

Valli, à Constantinople, inocula à un petit nombre de personnes un mélange de pus de bubon et de sérosité vaccinale. Il ne semble pas que ces inoculations aient été faites d'une façon très consciencieuse ni que leurs résultats aient été très précis.

Nous en dirons autant des expériences de Sola à Tanger, en 1818 et 1819. Ce médecin inoculait la peste au niveau du cou, des aisselles, des aines. Sur 14 galériens inoculés, 6 ou 7 présentèrent des symptômes de peste à partir de 3[e] ou 4[e] jour. Ils furent immédiatement traités par l'huile en ingestion et en frictions. L'affection fut légère et tous guérirent.

Sérum antipesteux. — Aussitôt après la découverte du bacille de la peste par Yersin, cet auteur, en collaboration avec Calmette, Borrel et Roux, s'efforça de trouver une méthode de préservation de la peste.

Ils s'adressèrent aux inoculations de bacilles atténués, de bacilles vivants, de bacilles morts, de toxiues.

Ils réussirent assez facilement à immuniser le lapin en lui injectant à deux à trois reprises dans les veines, des cultures stérilisées à la température de 58°. Ces animaux étaient immunisés contre le bacille et leur sang exerçait une action curative sur les animaux inoculés.

Dans le but d'obtenir des quantités de sérum plus considérables, ils s'adressèrent au cheval. A cet animal ils injectent d'abord sous la peau, puis directement dans la veine, des bacilles morts ou vivants.

Les premières inoculations déterminent des troubles locaux et généraux assez sérieux et doivent être pratiqués à assez long intervalle.

La préparation d'un animal demande du reste beaucoup de temps, un an à un an et demi, et les animaux en usage à l'Institut Pasteur ont reçu plus de cinquante injections.

Pour obtenir un bacille pestueux plus énergique, Roux emploie la méthode des cultures en sacs de collodion enfermées dans le péritoine de lapin. Les microbes se développent librement dans les humeurs qui ont passé à travers les parois du sac, et en peu de temps acquièrent une virulence plus grande.

Cette race renforcée est ensuite ensemencée dans un bouillon de la culture qui doit renfermer 1/2 p. 100 de gélatine. Au bout de quelques jours le liquide de culture devient très riche en toxine.

Action sur les animaux. — Le sérum mis en usage préserve les souris à la dose de 1/20 de centimètre cube si le sérum est infecté 12 heures

avant l'inoculation virulente qui tue toujours la souris en 2 ou 3 jours.

A la dose de 1/2 centimètre cube, le sérum guérit des souris inoculées depuis 16 à 20 heures.

A Bombay, les missions russe et allemande ont constaté l'efficacité du sérum chez les singes. Wyssokowicz et Zabolotny ont guéri des singes inoculés depuis moins de 2 jours en injectant 20 centimètres cubes de sérum.

Les membres de la commission allemande avec 20 centimètres cubes, ont guéri des singes inoculés depuis 24 heures.

Résultats sur l'homme. — On sait l'efficacité des premières injections de sérum antipesteux en Chine. A Canton et à Amoy, Yersin a obtenu 24 guérisons sur 26 cas, soit une mortalité de 7,6 p. 100.

Les inoculations pratiquées le premier et le deuxième jour ont donné 12 guérisons sur 62 cas et ont prévenu la suppuration des bubons. Chez les malades inoculés le 3e jour il y a eu 4 guérisons sur 4. Deux fois les bubons ont suppuré; 3 malades inoculés le 4e jour ont guéri. Une fois le bubon a suppuré; 4 malades ont été inoculés le 5e jour et ont donné 3 décès.

Les inoculations de sérum faites ultérieurement dans l'Inde par Yersin et Simond, à Uba-Trang par Yersin, à Madagascar par Thiroux, ont donné des résultats moins satisfaisants.

Yersin, à Bombay, inocule 141 malades qui donnent une mortalité de 49 p. 100.

Simond, à Bombay et à Kutch, inocule 300 malades qui lui donnent 52 décès p. 100.

L'inoculation a manifestement diminué la mortalité. Au lieu de 83 p. 100 (80 sur 95), elle était chez les inoculés à Kutch Mandwi de 60 p. 100 (18 sur 30) d'après Dampster-Masson.

Yersin, à Nha-Trang, a 14 décès sur 33, soit 42 p. 100.

Thiroux, à Tamatave, a eu 11 décès sur 20 malades, soit 55 p. 100.

Des résultats moins satisfaisants encore ont été enregistrés à Bombay par de Wigura et Jassenski avec le sérum préparé à l'Institut de Saint-Pétersbourg.

Ces différences ne sont pas inexplicables.

L'activité du sérum varie suivant la façon dont on a obtenu l'immunisation, le temps employé pour la préparation et suivant l'animal lui-même.

Le premier sérum, si efficace en Chine entre les mains de Yersin, provenait d'un cheval immunisé à l'Institut Pasteur avec des cultures vivantes du bacille pesteux.

Dans les inoculations de Yersin à Bombay, il a été fait usage de sérums d'activité différente.

Une première série de 51 cas avait donné une mortalité de 33 p. 100, le sérum venait d'animaux immunisés au moyen de cultures vivantes.

Une deuxième série de 19 cas a reçu du sérum préparé à Nha-Trang, mais dans des conditions défectueuses. La mortalité a été de 72 p. 100.

La troisième série, de 71 cas, a donné une mortalité de 50 p. 100; le sérum venait de Garches, et avait une activité de 1/10 de centimètre cube.

La mortalité plus grande dans l'Inde chez les sujets soumis au traitement, tient en partie à ce qu'un certain nombre des malades traités à Bombay étaient atteints de peste pneumonique, forme qui n'avait point été observée en Chine, et contre laquelle les inoculations ont été constamment inefficaces à Bombay.

Résultats à Porto. — Le sérum actuellement délivré par l'Institut Pasteur est plus actif.

La Commission internationale de Porto a constaté que les souris inoculées avec 2 centimètres cubes de sérum, et les singes inoculés avec 2 centigrammes résistent définitivement et n'éprouvent aucun malaise apparent lorsqu'on leur inocule 24 ou 48 heures après le sérum une dose de virus pesteux sûrement mortelle en moins de 36 heures pour les souris, en moins de 5 jours pour les singes.

La Commission a constaté que toutes les souris inoculées avec une dose de culture de peste sûrement mortelle en 36 heures pour des souris témoins et traitées jusqu'à 14 heures après l'infection par un quart de centimètre cube de sérum injecté sous la peau résistent définitivement.

Avec ce sérum, les résultats à Porto ont été très satisfaisants. Sur 142 traités, il y a eu 21 décès, soit une mortalité de 14,7 p. 100, au lieu de 45 sur 72, soit 62,5 p. 100.

Dans plusieurs cas mortels, les insuccès sont dus à une intervention trop tardive. Dans d'autres, le décès n'est pas imputable à la peste (infection puerpérale, méningite tuberculeuse).

Calmette et Salimbeni ont même réussi à guérir 3 pneumonies pesteuses. Dans ces cas, ils ont injecté directement le sérum dans les veines.

L'injection de sérum antipesteux ne présente par elle-même aucun inconvénient. Il convient d'en injecter des doses élevées pour commencer, 40 et même 80 centimètres cubes.

L'injection est répétée tous les jours et poursuivie pendant les 3 jours qui suivent la chute de la température.

M. Calmette s'est assuré de la disparition rapide des bacilles du sang, après les injections, il a reconnu qu'elle était le fait des leucocytes polynucléaires qui apparaissent dans le sang en grande proportion.

Action préventive du sérum antipesteux. — Nous avons vu que le sérum antipesteux exerce également une action préventive chez le animaux.

Cette action a été également mise à contribution chez l'homme.

Yersin a inoculé préventivement plus de 500 individus vivant en plein foyer pesteux.

Cinq de ces sujets seulement ont contracté ultérieurement la peste La maladie a éclaté 10, 20, 42 jours, après l'injection prophylactique.

Simond a inoculé de même 1 160 personnes habitant des localités envahies par la peste. 9 de ces sujets ont contracté la peste dans les 30 jours qui suivirent l'inoculation. L'un d'eux présente les premiers symptômes après 14 jours.

Thiroux, à Tamatave, Yersin à Nha-Trang, Calmette et Salimbeni, à Oporto, ont également fait des injections préventives avec le sérum antipesteux et se sont assurés de l'innocuité en même temps que de l'efficacité de ces injections.

Le sérum antipesteux n'a qu'un pouvoir préservatif de courte durée, et si l'on vit dans un foyer pesteux, il sera prudent de renouveler les inoculations tous les 12 ou 15 jours.

Le pouvoir immunisant d'un sérum antipesteux et son pouvoir thérapeutique ne vont pas toujours de pair.

Un sérum doué d'un pouvoir préventif très marqué, immunisant une souris à la dose d'un quart de centimètre cube, échoue souvent à la même dose si on l'injecte 24 heures après une inoculation pesteuse à la souris, tandis que des souris ainsi infectées peuvent parfaitement guérir après l'injection d'un sérum deux fois moins actif et dont un demi-centimètre cube sera nécessaire pour obtenir une immunisation.

Sérum antitoxique. — Au lieu du sérum anti-infectieux obtenu en immunisant les animaux avec les bacilles pesteux morts ou vivants, on a produit du sérum antitoxique au moyen de substances chimiques provenant des cultures.

Lustig, de Florence, prépare un sérum de cheval antitoxique en inoculant aux chevaux une substance vaccinante retirée des cultures.

Cette substance est obtenue de la façon suivante :

Une culture sur gélose de 24 heures est mise en contact pendant 24 heures avec une solution de potasse caustique à 0,75 ou 1 p. 100.

La potasse dissout les bacilles. La solution est traitée par l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique très dilué qui détermine un précipité.

Ce précipité tue la souris à la dose de 1,10 p. 100 grammes, le lapin de 1,21 p. 100 grammes.

En injectant des doses inférieures à la dose mortelle, ils ont réussi à immuniser non seulement les rongeurs, mais encore les singes.

C'est ainsi que des singes ayant reçu des doses variant entre 1 gr. 41 et 1 gr. 75 de substance vaccinale, ont supporté sans aucun accident des inoculations sous-cutanées ou intra-péritonéales de bacille pesteux. Il est nécessaire d'introduire cette dose en plusieurs fois (deux ou trois

injections à 48 heures d'intervalle). L'inoculation de la même quantité en une seule fois a déterminé la mort d'un animal, elle a produit chez les autres des accidents sérieux.

En injectant à plusieurs reprises aux chevaux cette substance vaccinante, on donne au sérum de ces chevaux un pouvoir curatif contre la peste.

Le premier cheval dont le sérum fut employé à Bombay avait reçu 0 gr. 97 de substance active injectée sous la peau en 6 fois en un laps de temps d'environ 1 mois 1/2 les premières inoculations.

L'efficacité de ce sérum antitoxique sur les singes a été également établie à Bombay par Galeotti et Malenchin. Six animaux auxquels on avait injecté le bacille soit dans le péritoine, soit sous la peau, ont reçu après 4 et 5 heures une inoculation de 5 centimètres cubes de sérum. Cinq de ces animaux n'ont présenté aucun signe de peste.

Résultats dans l'Inde. — Les médecins italiens traitèrent par le sérum antitoxique, à Bombay et à Poona, 30 malades. Ils obtinrent 26 fois la guérison. Leurs malades se répartissent en 25 formes buboniques qui ont donné 2 décès et en 5 formes septicémiques qui ont fourni 2 décès. Dans les cas terminés par la mort le traitement n'avait été institué que tard. Dans les cas terminés par la guérison les engorgements ganglionnaires se sont résorbés sans donner de suppuration. Les premiers résultats étaient fort satisfaisants. L'année suivante, Galeotti et Polverini se rendirent à Bombay et pratiquèrent un nombre plus considérable d'injections avec du sérum provenant de 5 chevaux immunisés à Florence.

Leurs inoculations portèrent sur 175 malades, qui fournirent 75 guérisons, soit une mortalité de 57,1 p. 100.

Si l'on retranche de ce total 71 malades inoculés avec le sérum d'un cheval dont l'efficacité était très faible et qui ont donné seulement 18 guérisons. ont trouve 57 guérisons sur 104, soit une mortalité de 45,2 p. 100.

Ces résultats sont satisfaisants, si on les compare à la mortalité générale des malades des hôpitaux, mortalité qui a varié entre 80 et 83 p. 100. Il convient cependant de remarquer que les derniers résultats obtenus à Bombay avec le sérum de Lustig ont été moins brillants. Au mois de février, à Arthur Road Hospital, il y a eu 20 guérisons sur 68 malades traités en mars, 25 sur 74 malades, soit pour les 2 mois une mortalité de 68,3 p. 100 au lieu de 79,5 p. 100 chez les malades non inoculés.

Les médecins italiens ne se sont pas servis de leur sérum dans un préventif.

A l'institut Pasteur, Roux a obtenu du sérum antitoxique en inoculant aux chevaux la toxine provenant de cultures de bacilles dont la virulence est renforcée par suite d'un séjour dans les sacs de collodion introduits

dans le péritoine de lapins. Il obtient ainsi une toxine soluble, tuant la souris au 1/80 de centimètre cube. Mais le sérum antitoxique paraît cependant inférieur au sérum anti infectieux obtenu au moyen des inoculation répétées de bacilles morts ou de bacilles vivants.

Vaccin de Haffkine. — Il nous reste à étudier un dernier produit dérivant du bacille de la peste et qui a été largement utilisé dans les Indes. Nous voulons parler du vaccin de Haffkine.

Il ne s'agit plus de sérum d'animaux immunisés, mais de cultures mortes du bacille de la peste.

Ce vaccin inoculé à l'homme confère une immunité active dont la durée est plus longue que celle du sérum.

Haffkine prépare son vaccin avec des cultures sur bouillon âgées d'un mois. Il emploie un bouillon sur lequel surnage une couche de beurre et dans lequel les cultures prennent l'apparence de stalactites dont nous avons parlé. Le liquide est réparti dans des tubes de verre qui sont scellés et chauffés pendant une heure à 70°.

La dose inoculée est de 3 centimètres cubes chez l'adulte, 2 centimètres cubes ou 2,005 chez la femme, 1 centimètre cube chez l'enfant de plus de 10 ans, 0,1 à 0,3 chez les jeunes enfants.

L'inoculation est faite sous la peau du bras. Quelques heures après l'injection, la température s'élève; quelquefois même il y a un frisson. Le thermomètre monte à 39° et même 40°. Il y a un malaise général, de l'abattement, une douleur vive dans la région frontale. Au point où a été faite l'inoculation, il y a de la douleur et du gonflement. Souvent les ganglions correspondants sont tuméfiés et douloureux. Ces symptômes, que rappellent ceux de la peste à son début, durent 12 à 24 heures. Les sujets inoculés peuvent, dans certains cas, vaquer à leurs occupations; d'autres sont obligé de les interrompre.

Au début Haffkine faisait suivre sa première inoculation d'une seconde au bout de 10 jours. Il paraît considérer aujourd'hui cette inoculation comme inutile, pourvu que la première injection ait été suivie d'une réaction suffisante.

Haffkine avait fait en 1896 quelques expériences sur les lapins pour établir le pouvoir immunisant de ce vaccin.

Action préventive. — Actuellement, plus de 100 000 personnes ont été déjà inoculées avec ce vaccin dont le pouvoir immunisant n'est pas douteux.

Nous avons cité dans un autre travail un assez grand nombre des observations de Haffkine et de ses collaborateurs. Nous avons cité celles de Lower Damaun qui ont été contrôlées par les membres de la mission allemande et ont entraîné leur conviction. Dans la dernière conférence des hygiénistes et bactériologistes allemands, le vœu a été émis à

l'unanimité qu'il fût créé plusieurs instituts dans lesquels on fabriquera et du vaccin antipesteux et un institut pour la préparation de sérum antipesteux.

Nous ne parlerons ici que de celles qui ont été recueillies à la prison de Byculla et à Hubli.

Dans la prison de Byculla, à Bombay, 152 prisonniers inoculés ont fourni 2 cas de peste, tous deux terminés par la guérison. Les 171 prisonniers qui se sont refusés à l'inoculation ont donné 2 cas et 6 décès.

A Hubli, Leumann et ses collaborateurs ont fait, du 11 mai 1898 au 27 septembre de la même année, un nombre considérable d'inoculations. Le chiffre des habitants au début des inoculations était de 47 427. A la fin de septembre il ne restait plus que 603 habitants non vaccinés; 31 872 avaient subi 2 inoculations; 6 280, une seule inoculation. Dans la semaine du 6 au 13 septembre il est mort de la peste à Hubli 1 sujet sur 7,8 parmi les non vaccinés; la proportion a été de 1 sur 811 chez les sujets vaccinés. Il y a eu en tout 2 761 décès par la peste, dont 2 412 chez les sujets non vaccinés et 349 chez les sujets vaccinés. Si les sujets vaccinés avaient été frappés dans la même proportion que les sujets non inoculés, la mortalité totale par la peste à Hubli aurait été de 24 920, soit plus de la moitié des habitants.

Si tous les habitants de Hubli non vaccinés avaient tous joui de l'immunité conférée à ceux qui avaient été inoculés, le total des décès par peste aurait été de 524.

En opposant ces trois chiffres 524, 2.761 et 24 920, on voit que la proportion des décès par peste à Hubli aurait été de 52,59 p. 100, qu'elle a été en réalité de 5,82 et qu'elle aurait pu être réduite à 1,105.

Leumann donne des détails sur 71 familles comptant 426 sujets et ayant fourni 82 cas de peste et 72 décès. Les 305 sujets vaccinés ont eu 11 malades et 4 morts; les 121 non inoculés, 71 malades et 68 décès.

Atténuation de la peste chez les inoculés. — La vaccination de Haffkine agit vis-à-vis de la peste comme le vaccin vis-à-vis de la petite vérole. Elle diminue énormément la réceptivité, et la maladie est moins grave chez les sujets qui sont atteints en dépit de la vaccination. Hornabrook, qui a dirigé en 1898 l'hôpital des pestiférés à Dharwar, nous donne des chiffres très démonstratifs au sujet de cette bénignité relative de la peste chez les sujets vaccinés.

Il est entré à cet hôpital 85 sujets inoculés une fois avec le vaccin de Haffkine et 19 sujets inoculés deux fois.

Les 85 sujets ayant subi une fois l'inoculation ont donné 29 décès, soit 29,4 p. 100. Les 19 sujets ayant subi deux fois l'inoculation ont eu 5 décès, soit 26,3 p. 100.

La mortalité par la peste à Dharwar, était de 93,3 p. 100, et chez les sujets traités à l'hôpital, de 62 p. 100.

Les symptômes cérébraux sont habituellement moins marqués chez

les sujets vaccinés, et l'on n'observe pas chez eux cette crainte de la mort qui est un des traits caractéristiques de la peste.

Hornabrook a vu, d'autre part, que la peste à forme pneumonique est tout aussi grave chez les vaccinés que chez les autres malades. Cette particularité elle-même n'est pas sans analalogie dans l'histoire de la vaccination jennérienne. Dans celle-ci également on note que la vaccination ne diminue en rien la mortalité des formes hémorrhagiques de la variole.

Comme pour la vaccination jennérienne l'inoculation du vaccin de Haffkine n'a donné aucun résultat chez un sujet en puissance de la peste. Haffkine croit que l'effet immunisant est obtenu après 24 heures.

Les médecins de Arthur Road Hospital ont inoculé du vaccin à des pestiférés et n'ont obtenu, comme le prévoyait Haffkine, aucun effet curatif.

Avantages de la vaccination. — Le vaccin de Haffkine a de grands avantages. Il peut être produit en très grande quantité et en très peu de temps. On n'a besoin que de très petites doses, 3 centimètres cubes au maximum. L'immunité est plus longue qu'avec le sérum antipesteux.

On comprend que l'on ait généralisé l'emploi du vaccin et que le gouvernement de l'Inde ait fait tout son possible pour encourager à y recourir.

Des quantités importantes de vaccin de Haffkine ont été envoyées dans diverses localités où l'on avait lieu de redouter l'invasion de la peste. Leumann a porté 50 000 doses à Natal ; Stephan, 20 000 à l'île Maurice ; Hornabrook, 10 000 à Johannesburg, etc.

Objections à l'emploi de la vaccination. — MM. Calmette et Salimbeni, tout en reconnaissant l'utilité du vaccin de Haffkine, lui reconnaissent quelques inconvénients.

L'immunité ne se produit pas instantanément, comme avec le sérum des animaux immunisés. Il faut laisser à l'organisme humain le temps nécessaire pour fabriquer les matériaux immunisants. Pendant la période qui précède l'apparition de l'immunité, les deux ou trois premiers jours les inoculés seraient plus sensibles à l'infection pesteuse.

L'expérience sur laquelle ils s'appuient est ainsi conduite : 2 souris reçoivent un mélange de $0^{cm^3},25$ de sérum et $0^{cm^3},25$ de vaccin ; 2 reçoivent $0^{cm^3},25$ de vaccin ; 2 ne reçoivent rien.

Le même jour les 6 souris sont piquées simultanément avec une aiguille trempée dans une culture très diluée du microbe pesteux de Porto.

Les 2 souris témoins qui ont reçu le virus et la culture vaccinale meurent les premières, moins de quarante-huit heures après l'inoculation.

Des 2 souris témoins qui ont reçu le virus très dilué seul, une a succombé le trente-unième jour, l'autre a résisté définitivement.

Les 2 souris qui ont reçu le mélange de sérum et de vaccin résistent et ne paraissent pas malades.

Les expérimentateurs concluent de ces expériences que dans une localité déjà infectée par la peste, il sera prudent de commencer par une injection de sérum antipesteux et de ne faire l'injection de vaccin que quarante-huit heures plus tard, ou de n'injecter le vaccin qu'à deux reprises avec intervalle de dix à douze jours, en commençant par une petite quantité.

Dans une localité où la peste n'aura pas encore paru, ils croient que l'on pourra s'adresser d'emblée au vaccin de Haffkine à la dose indiquée par ce dernier.

Les objections faites par Calmette et Salimbeni à la méthode des vaccinations de Haffkine sont surtout théoriques, et la pratique aujourd'hui courante des inoculations dans l'Inde établit que leurs craintes ne sont pas justifiées.

Prenons par exemple l'histoire de la peste à Byculla. Le sérum de Haffkine est injecté le 30 janvier 1897. L'incubation de la peste est en moyenne de cinq à sept jours. Il y a donc lieu de penser que les sujets qui ont eu la peste du 31 janvier au 6 février étaient en voie d'incubation au moment de l'inoculation. Si les 173 non inoculés ont fourni 12 cas, la proportion des sujets en incubation a été de $\frac{12}{178}$. Elle était la même chez les inoculés, et il y a lieu de penser que ceux-ci auraient dû avoir $\frac{15 \times 12}{103}$, soit 10,5 sujets en voie d'incubation. Il ne s'est développé de peste cependant que chez 2 sujets. Si les appréhensions étaient justifiées, les sujets en incubation de peste chez lesquels l'inoculation aurait agi en favorisant l'action du bacille auraient présenté des cas très graves. Les deux cas ont guéri. L'un d'eux était cependant déclaré le lendemain.

La méthode des immunisations mixtes par vaccin actif et sérum, préconisée par Calmette et Salimbeni et antérieurement déjà indiquée par Beinarow, ne donnerait peut-être pas le résultat qu'ils en attendent. Pour que l'immunisation active soit obtenue il faut que l'organisme présente un certain degré de réaction, et l'injection simultanée de sérum immunisant pourrait amoindrir la réaction et la rendre insuffisante.

Dans la vaccination antipesteuse la situation est précisément l'inverse de ce que nous avons vu pour la sérothérapie. Dans cette dernière il n'a été fait d'inoculations à l'homme qu'après de nombreuses et démonstratives inoculations à l'animal.

Avant d'appliquer à l'homme la vaccination, Haffkine a fait certainement des inoculations aux animaux, mais elles ont été moins nombreuses et il semble aujourd'hui encore que ces expériences donnent des résultats moins satisfaisants que l'inoculation à l'homme.

Il semble en particulier que l'immunisation mette plus de temps à s'installer et que sa durée soit plus courte que chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abel, Zur Kenntniss des Pestbacillus (*C. f. Bakteriologie*, XXI, 24 avril 1897).
2. Aoyama, Mittheilungen u. d. Pestepidemie im Jahre 1894 in Hong-Kong (*Mitth. d. med. Facultät. d. K. japanisches. Universitat zu Tokio*, 1895)
3. Aufzeichnung ueber die am 19 and 20 oktober 1899 im Kaiserlichen Ge sundheitsamte abgehaltene wissenschaftliche Besprechung über die Pestfrage.
4. Babes et Levaditi, U. einige durch den Pestbacillus verursachte histologische Veränderungen (*Arch. f. pathol. Anatomie*, CL, 1897).
5. Bandi et Balistrera, Die Verbreitung der Bubonenpest durch den Verdauungsweg (*Zeitch. f. Hygiene*, XXVIII).
6. Baszarow, La peste pneumonique (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1899).
7. Beliavski, Note sur 7 cas de mort consécutive à l'emploi de la viande d'*Aretomys babal* (*Revue d'Hygiène*, 1895).
8. Beinarow, Sur la question de l'immunisation contre la peste pneumonique (*Arch. des Sciences biologiques*, VI, 1898).
9. Bennett et Bannermann, Inoculation of an entire community with Haffkine's plague vaccine (*Indian medical Gazette*, 1899, june).
10. Bericht über die Infection des Dieners am pathologisch anatomischen Institut (*Das Oesterreiche Sanitätswesen*, 10 novembre 1898).
11. Bitter, Ueber die Haffkine Schütz impfungen gegen Pest und die Pest bekämpfung in Indien (*Zeitsch. f. Hygiene*, XXX).
12. Bonneau, Étude sur la peste de Bombay (*Arch. de Médecine navale*, 1897).
13. Borel, Notes sur l'épidémie de peste à l'île Maurice (*Bull. de la Soc. de médecine sanitaire maritime*, novembre 1899.
14. Bourges, la Peste (épémiologie, bactériologie, prophylaxie), 1899.
15. Bruce, The clinical characters of the plague epidemic in India (*Lancet*, 21 octobre 1899).
16. Buchanan, Report upon cases of illness suspected to be bubonic plague occurring in the port of London (*Report of the medical Officer*, XXVI, 1897).
17. Calmette et Salimbeni, Rapport de la Commission internationale de Porto (*Bulletin médical*, 4 octobre 1899).
18. Calmette, La peste bubonique de Porto (*Bulletin médical*, 28 oct. 1899).
19. Cantlie, The plague in Hong-Kong (*Britisch medical Journal*, 25 août 1894).
20. Cantlie, A Lecture on the spread of plague (*Lancet*, 4-11 janvier 1897).
21. Childe et Surweyor, Preliminary note on baeteriological investigations into the bubonic plague (*Britisch medical Journal*. 31 octobre 1896).
22. Childe, The pneumonic type of plagne (*Indian medical Gazette*, juin 1897).
23. Childe, The pathology of plague (*Britisch medical Journal*, 24 sept. 1898).
24. Guy de Chauliac, *la Grande Chirurgie*.
25. Clemow, The serum treatment of plague (*Lancet*, 6 mars 1899).
26. Corthorn et Milne, Plague in monkeys and squirrels (*Indian medical Gazette*, mars 1899).
27. Creighton, An history of epidemics in Britain, 1891.
28. Delay, Rapport sommaire de l'épidémie de peste bubonique de Mong Tsé (*Ann. d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1899).
29. Deschamps, La peste (*Arch. gén. de Médecine*, avril 1899).

30. Devell, U. d. Empfänglichkeit der Frösche für Infection mit Bubonenpest (*C. f. Bakteriologie*, XXII, 12 octobre 1897).
31. Dieudonné, Ueber die Resultats der Yersins'chen und Haffkine'schen Immunisirungs und Heilungsversuch bei Pest (*Münchener med. Woch.*, 8 février 1898).
32. Drozdoroki, Influence de l'eau potable de composition chimique diverse sur la virulence du bacille pesteux (Analyse) (*Revue d'Hygiène*, 30 octobre 1898).
33. Favre, U. eine pestähnliche Krankheit (*Zeitsch. f. Hygiene*, XXX).
34. Ferid bey Ibrahim, La peste à Djeddah (*Médecine moderne*, 4 oct. 1899).
35. Forbes Costa, La peste de Porto (*Semaine médicale*, 6 septembre 1899).
36. Forestus, Observationes medicinales, VI.
37. Francis, Endemic plague in India (*Trans. of the epidemiologial Society*, 1878-1879).
38. Frænkel, Die Pesterkrankungen in Wien (*Wiener klin. Woch.*, 27 octobre 1898).
39. Gabritschewsky, Contribution à la biologie du bacille de la peste (Analyse) (*Revue d'hygiène*, 30 octobre 1898).
40. Gaffky, Bericht u. d. Thätigkeit der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nache Indian entsandten Kommission (*Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, XVI, 1897).
41. Galeotti, Sulla proprieta preventive e curative del nucdeoproteide degli organi di animale immunisate (*Sperimentale*, 1899).
42. Galeotti et Malenchini, Experimentelle Untersuchungen bei Affen über die Schützimpfug und Serumtherapie gegen Beulenpest (*C. f. Bakteriologie*, 24 novembre 1897).
43. Galeotti et Polverini, Sui primi 175 casi di peste bubbonica trattati nel 1898 in Bombay col siero preparato nel laboratorio di patologia generale in Firenza, 1898.
44. Gatacre, Report on the Bubonic Plague in Bombay (Bombay, 1847).
45. Germano, Die Uebertragung der Cholera, der Pest und der Cerebro spinalmeningitis durch die Luft (*Zeitsch. f. Hygiene*, XXVI).
46. Giaxa e Gosio, Ricerche sul bacillo della peste bubbonica in rapporto alla profilassi (*Annali d'igiene sperimentali*, VII, 1897).
47. Gordon, U. Geisseln bei Bacillus der Bubonenpest (*C. f. Bakteriologie*, 6 septembre 1897).
48. Gosio, Experimente über die Empfänglichkeit des Rindviehsgegen Bubonenpest (*Higienische Rundschau*, 1897).
49. Gosio, L'arsenicatura della pelli in rapporto alla profilassi contro la peste bubbonici (*Relazione al consiglio superiore di Sanita*, 1897).
50. Gosse, *Relation de l'Épidémie de Peste en Morée en 1827 et 1828.*
51. Gotschlich, *Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskrankheiten*, XXXII, 1899.
52. Grayfoot, The human factor in the spread of plague (*Indian medical Gazette*, may 1897).
53. Guyon, Note sur les expériences du Dr Sola dans la dernière peste de Tanger, de 1818 à 1819 (*Gaz. méd. de Paris*).
54. Haffkine, The plague prophylactic (*Indian medical Gazette*, 1897, june).
55. Haffkine, Report on the preventive inoculation against plague in the Khoja community of Bombay during the epidemic, 1897-1898.
56. Haffkine, Experiments on the effects of preventive inoculation in the epidemic of plague at Undhera february and march 1898.
57. Haffkine, A conversazione on the preventive inoculation against plague.
58. Haffkine, On preventive inoculation (*Proceedings of the royal Society*, 1899).
59. Haffkine et Bannermann, The testing of Haffkine's plague prophylactic in plague stricken communities in India (*Britisch med. Journal*, 24 septembre 1898).

60. Haffkine et Lyons, Joint report on the epidemic of plague in Lower Damaon and on the effects of preventive inoculation here.
61. Hankin, Note on the relation of insects and rats to the spread of plague (*C. f. Bakteriologie*, XXII, 30 octobre 1897).
62. Hankin, Report on the vitality of the bubonic plague microbe in thechief grain exports from Bombay, 1897.
63. Hankin, La propagation de la peste (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1898).
64. Hankin, The bubonic plague (*Allahabad*, 1899).
65. Hankin et Leumann, A method of rapidly identefying the microbe of plague (*C. f. Bakteriologie*, 30 octobre 1897).
66. Hesse, U. Gasaufnahme und Abgabe von Culturen des Pestbacillus (*Zeitsch. f. Hygiene*, XXV, 1897).
67. Hewlett, The bacillus of bubonic plague (*Trans. of the British Institute of preventive medican*).
68. Hodges, Loimologia, 1672.
69. Hojel, Clinical types of plague with urin analysis (*Indian med. Gazette*, july, 1897).
70. Hornabrook, *Report on the Dharwar Plague Hospital*, August 28th to decembre 18th, 1898.
71. Hutchesox, Mahamari, or the Plague in British Garhwaland Kumdun, 1897.
72. James, A report on the epidemic of bubonic plague which occured in Hong-Kong in the months may, june, july 1894 (*Army medical Report med. reporst*).
73. James, *China maritime customes medical reports.*
74. Janson, Der Schwarze Tod bei Thieren (*Arch. f. eveissenschaftliche and praktische Thierheilkunde*, XXI).
75. Kasansky, Die Einwirkung der Winterkälte auf die Pest und diphterie bacillen (*C. f. Bakteriologie*, 1899, 10 février).
76. Kerr, The bubonic plague in China (*Medical News*, 20 octobre 1894).
77. Kircher, Scrutinium physicomedicum contagiosae luisquœ diectur pestis, 1659.
78. Kitasato, The bacillus of bubonic plague (*Lancet*, 25 août 1894).
79. Kitasato et Nakawaga, Plague (*Twentieth Century*, XV).
80. Klein, Observatione and experiments with the bacillus of oriental or bubonic plague (*Medical report of the local government board*, XXVI).
81. Klein, Zur Kenntniss des Schicksals pathogener Bakterien in derbeerdigten Leichê (*C. f. Bakteriologie*, XXV, 1899, 31 mai).
82. Koch, Reiseberichte uber Rinderpest, Bubonenpest, etc., 1898.
83. Kolle, Zur Bakteriologie der Beulenpest (*Deutsche med. Woch.*, 1897).
84. Legrand, Rapport présenté par la commission chargée de rechercher l'origine de la peste à Alexandrie en 1899.
85. Leumann, Leaves from my plague note-book (*Indian medical Gazette*, août, septembre, octobre 1898).
86. Leumann, Report on preventive inoculations against plague in Hubli from 1 may to 27th septembre.
87. Lewin, La peste à Anzob en 1898 (*Wratch*, 8 février 1899).
88. London, Les oiseaux sont-ils sensibles à la peste bubonique (*Arch. des Sciences biologiques*, VI).
89. Loriga, La prophylaxie de la peste au moyen de la suppression des rats et des souris (*Revue d'Hygiène*, 1899).
90. Lowson, The epidemic of bubonic plague in Hong Kon, 1894 (*Indian medical Gazette*, 1897, janvier, février, mars).
91. Lowson, Some Remarks on plague (*Lancet*, 15 février 1897).
92. Lustig, Rilazione sull resultate delle ricerche falle in India negli animali e nel nomo, intorno alla vaccinazzione preventive contre la peste.
93. Lustig, Sieroterapia e vaccinazione preventive contro la peste bubbonica, 1897).

94. Lustig e Galeotti, Versuche mit Pestchützimpfungen (*Deutsche med. Woch.*, 1897).
95. Lustig e Zardo, Beitrage zum studium der femeren Gewebsveränderungen beide experimentellen Beallapest (*C. f. Allgemeine Pathologie*, VIII, 1897).
96. Mahé, Aperçu sur les principales manifestations de la peste pendant les 10 dernières années (*Arch. de Médecine navale*, 1896).
97. Markl, Beitrag zur Kenntniss der Pasttoxine (*C. f. Bakteriologie*, XXIV, 1898).
98. Marsh, Summary of the work of the plague Hospital Poona inits clinical relations (*Glascow medical Journal*, 7 janvier 1899.
99. Massa, Liber de febre pestitentiali, 1556.
100. Di Mattei, Intorno alla trasmissione della peste bubbonica in suinsi, agli ovini a aivolatile (*Atti del Congresse nazionale d'Igiene de Torino*, 1898).
101. Matignon, La peste bubonique en Mongolie (*Ann. d'Hygiène*, 1898).
102. Mead, *Traité de la Peste*.
103. Metschnikoff, Sur la peste bubonique (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897).
104. Michon, *Documents inédits sur la grande Peste noire de 1348.*
105. Monod, Historique du premier cas de peste traité et guéri par l'emploi du sérum antipesteux (*Bull. de l'Académie de Médecine*, XXXVI, 1896).
106. Muller, Albrecht, Ghon. *U. das Beulenpest in Bombay im Jahre 1897 Generalbericht*. Wien., 1898.
107. Nepveu, Étude sur les lésions infectieuses de la peste (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 8 juin 1897).
108. Netter, La peste et son microbe (*Semaine médicale*, février 1895).
109. Netter, *Soc. de Médecine publique*, 1897.
110. Netter, La peste pendant ces dernières années (*Presse médicale*, 1899).
111. Netter, *La peste et son microbe. Sérothérapie et vaccination*, 1900.
112. Niles, Bubonic plague in Canton (*New York med. Journal*, 1899).
113. Notes on the cases reported at plague in Calcutta (*Indian medical Gazette*, 1875).
114. Noury-Bey, L'épidémie de peste à Djeddah en 1898 (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1899).
115. Nuttall, Zur Aufklärung der Rolle welche die Insekten bei der Verbreitung der Pestspielen (*C. f. Bakteriologie*, 13 août 1897).
116. Nuttal, On the role of Insects, Arachnids and Myriapods in the spread of bacterial and parasitie diseases of men and animals (*John's Hopkins Hospital reports*, 1899).
117. Ogata, U. die Pestepidemie in Formose (*C. f. Bakteriologie*, 24 juin 1897).
118. Paré (Ambroise), *Traité de la Peste, de la Petite Vérole et Rougeole*, 1568.
119. Peres, I gangli linfatici nelle infezioni (*Annali d'igiene sperimentali*, 1898).
120. Pestfälle in Wien, *Das Oesterreiche Sanitätswesen*, 10 novembre 1897.
121. Proust, *la Défense de l'Europe contre la Peste*, 1897.
122. Radcliffe, Memorandum on the progress of levantine plague, in 1878-1879 (*Ninth annual report of the medical officer of the local government board*, 1879-1880).
123. Rechetnikof, La transmission à l'homme de la peste de l'*Aretomys babal* (Analyse) (*Revue d'Hygiène*, 20 octobre 1895).
124. Rennie, The plague in the East (*British med. Journal*, 15 septembre 1894).
125. Report of the Bombay plague conmittie for the period extending from the 1th July 1897 to the 30th april 1898, Bombay, 1898.
126. Rocher, La province chinoise du Yunnam.
127. Samoïlowitz, Mémoire sur l'inoculation de la peste, 1781.
128. Schultz, De l'action des antiseptiques sur le *Bacillus pestis hominis*, etc. (*Arch. des Sciences biologiques*, VI).
129. Simond, Propagation de la peste (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1898).
130. Simpson, Plague in India (*British med. Journal*, 24 septembre 1898).

131. Simpson, Plague. Its symptomatology, pathology, treatment and prophylaxis (*British med. Journal*, 16 septembre 1899).
132. Simpson et Cobb, Pestis ambulans (*Indian medical Gazette*, 1896).
133. Stewart, The bacteriological diagnosis of plague (*British med. Journal*, 23 septembre 1899).
134. Sticker, Ueber die Pest nach Erfahrungen in Bombay (*Münchener med. Woch.*, 4 juin 1898).
135. Thiroux, Rapport sur la sérothérapie dans la peste bubonique (*Ann. d'Hygiène et de Médecine coloniale*, 1899).
136. Thiroux, Rapport sur la lymphangite infectieuse de la Réunion (*Ann. d'hygiène et de médecine coloniales*, 1900).
137. Thomson, The plague at Hong-Kong (*British med. Journal*, 1894).
138. Thomson, Remarks on Yersin's Serum in plague (*Indian medical Gazette*, 1897).
139. Thoulon, Peste bubonique observée à Ping-Shiang (*Ann. d'Hygiène et de Médecine colon iale*, 1899).
140. Toptschief, Beiträge zur Einfluss der Temperatur auf die Microben der Beulenpest (*C. f. Bakteriologie*, 6 mai 1898).
141. Valagussa, Il fumo di legna e la formaldeide gassosa quali mezzi pratica per la desinfezione degli ambitanti (*Annali d'Igiene sperimentali*, 1897).
142. Van den Stricht, Lésions anatomo-pathologiques produites par le microbe de la peste (*Bull. de l'Académie royale de Médecine de Belgique*, 1897).
143. Wales, *China marine customs medical reports for the year and*, 30 septembre 1898.
144. Weichselbaum, Belehrung über die Pest (*Das Oesterreiche Sanitätswesen*, 26 octobre 1899).
145. Weichselbaum, Ghon, Albrcht, Ueber Pest (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 14 decembre 1899).
146. Weir, Notes on the spread of the plague in Bombay (*Indian medical Gazette*, may 1897).
147. Wilm, A report on lhe epidemic of plague at Hong-Kong in the year 1896 (*Indian medical Gazette*, avril, mai, juin, juillet 1897).
148. Wladimiroff et Kresslino, Zur Frage der Nährinedien fur den Bacillus der Bubonenpest and sein Verhalten zu niederen Temperaturgraden (*Deutche med. Woch.*, 1897).
149. Wyssorowitz et Zabolotny, Recherches sur la peste bubonique (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897).
150. Yamagama, Ueber die Bubonenpest (*Arch. de Virchow*, CIL).
151. Yersin, Sur la peste de Hong-Kong (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 30 juillet 1894).
152. Yersin, La peste bubonique à Hong-Kong (*Ann. de l'Institut Pasteur*. 1894).
153. Yersin, Sur la peste bubonique (sérothérapie) (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897).
154. Yersin, Rapport sur la peste aux Indes (*Arch. de Médecine navale*, 1897).
155. Yersin, Rapport sur la peste bubonique à Nha-Trang (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1899).
156. Yersin, Calmette, Borrel, La peste bubonique (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1899).
157. Yokote, Ueber die Lebensdauer des Pestbacillus im Thierleiche (*C. f. Bakteriologie*, 28 juin 1898).
158. Zabolotny, Sur les propriétés agglutinantes du sérum dans la peste bubonique (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 1897).
159. Zettnow, B. z. Kenntniss des Bacillus der Bubonenpest (*Zeitschr. f. Hygiene*, XXI, 1896).
160. Zupitza, Die Ergebnisse der Pestexpedition nach Kisiba am Westufer des Victoriasees 1897-1898 (*Zeitschr. f. Hygiene*, XXXII, 1899).

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, III, 1898-1899, par M. le professeur **G. Dieulafoy**.

Dans sa nouvelle série de leçons cliniques, M. Dieulafoy a abordé un certain nombre de questions qui concernent l'anatomie pathologique, la bactériologie et la médecine expérimentale. Les premières leçons sont consacrées à la pleurésie médiastine et à la pleurésie interlobaire. Après avoir indiqué les troubles de compression causés par l'épanchement sur les organes du médiastin et dont l'ensemble forme « le syndrome médiastinal », l'auteur pose les conditions de l'intervention chirurgicale. Il discute la valeur diagnostique de la séro-réaction du pneumocoque qui donna chez son malade un résultat positif et précieux.

La pleurésie interlobaire peut être consécutive à une pneumonie, mais le plus souvent elle en est indépendante, du moins en apparence, et elle évolue à la façon d'une maladie primitive. La pleurésie peut occuper tout l'espace interlobaire ou une partie seulement; il peut exister de petits abcès interlobaires ne contenant qu'une cuillerée de pus. Dans la pleurésie interlobaire le pneumocoque est l'agent pathogène le plus fréquent; dans la pleurésie médiastine, c'est le seul qu'on ait jusqu'ici trouvé.

L'auteur étudie dans une autre leçon une localisation beaucoup plus rare de l'infection pneumococcique : la gastrite ulcéreuse pneumococcique. Des ulcérations de l'estomac avaient été déjà vues à l'autopsie de pneumoniques, mais c'est la première fois qu'on a pu mettre en évidence le pneumocoque dans la muqueuse au niveau des ulcérations chez l'homme. Les deux malades qui font le sujet de cette leçon avaient présenté pendant leur vie de grandes hématémèses ; à l'autopsie du premier de ces malades, on trouva, à côté de lésions de pleurésie, de péricardite et de péritonite à pneumocoques, la muqueuse de l'estomac criblée d'un nombre considérable de petites ulcérations taillées à l'emporte-pièce. L'examen histologique montre que ces érosions atteignaient la *muscularis mucosæ* sans la dépasser et qu'elles résultaient de l'élimination d'une eschare due à une nécrose rapide et limitée d'un petit territoire de la muqueuse avec réaction inflammatoire insignifiante. Au niveau de ces ulcérations, on trouve de nombreux pneu-

mocoques; les microbes infiltraient non seulement le bord des érosions, mais on les trouvait en quantité dans le tissu conjonctif interglandulaire à une certaine distance de l'érosion. Chez le deuxième malade, on ne trouve que quelques effusions sanguines de la muqueuse stomacale, sans érosions et sans pneumocoques. Ces faits si importants, rapprochés des expériences de *Bezançon et Griffon* chez le cobaye, chez qui ces auteurs ont obtenu des ulcérations stomacales à pneumocoques, constituent un nouveau chapitre de la question des ulcérations stomacales infectieuses et un nouvel argument en faveur de l'idée de la transformation d'ulcérations gastriques infectieuses en ulcères.

Chez un malade atteint d'une tumeur de l'abdomen, la discussion attentive des symptômes amène à poser le diagnostic de kyste hydatique de la rate et à décider l'intervention chirurgicale qui montre le bien fondé du diagnostic. Ce cas, étudié d'une façon très approfondie, permet à M. Dieulafoy de retracer l'histoire des kystes hydatiques de la rate, encore assez mal connue. Au point de vue anatomique, on peut diviser les kystes hydatiques de la rate en trois variétés : kystes intra-spléniques, kystes des bords et des extrémités, kystes juxta-spléniques. Tout kyste hydatique développé dans la rate conserve une forme sphérique, bien que la tumeur, dans son ensemble, soit oblongue, allongée, irrégulière. Sous l'influence du développement kystique, les portions de tissu splénique respectées par le kyste s'hypertrophient, dans quelques cas, au point d'acquérir deux ou trois fois le poids du tissu splénique normal. Il s'agit là d'*hypertrophie compensatrice*, comparable à l'hypertrophie compensatrice du foie kystique. On trouvera dans ces leçons sur les kystes hydatiques de la rate les résultats intéressants d'examens du sang faits par M. Wlœff sur la malade de M. Dieulafoy avant et après la splénectomie.

Une leçon est consacrée aux rapports du traumatisme avec les diabètes, diabète insipide, diabète sucré. Bien que l'intérêt de ces faits soit surtout clinique, il était intéressant de les rapprocher des faits expérimentaux. La polyurie et la glycosurie provoquées par la piqûre du quatrième ventricule sont passagères et non comparables aux faits pathologiques, qui nous montrent l'existence durable et parfois indéfinie d'un diabète sucré et d'un diabète insipide. De plus, il n'existe habituellement aucune lésion du quatrième ventricule, au cas de diabètes traumatiques. On dirait qu'il suffit d'une perturbation dynamique dans le fonctionnement de certaines cellules nerveuses pour faire apparaître ces troubles.

M. Dieulafoy étudie dans deux leçons la méningite cérébro-spinale dont il a observé trois cas dans son service : un terminé par guérison; les deux autres terminés par la mort, et dans ces faits on isola à l'état de pureté le méningocoque de Weichselbaum. On sait combien cette question, qui a suscité dans ces derniers temps plusieurs travaux, est encore obscure. L'auteur a cherché à y apporter un peu de lumière, et voici

ses conclusions: La méningite cérébro-spinale ne forme pas une entité morbide spécifique et indivisible à l'égal de la fièvre typhoïde. Il n'y a pas « une méningite cérébro-spinale », il y a des « méningites cérébro-spinales ». Épidémique ou non, la méningite cérébro-spinale présente de nombreuses variétés: méningite à méningocoques de Weichselbaum et méningites à pneumocoque, à streptocoque, à staphylocoque, à bacilles de Koch, à associations microbiennes, y compris le bacille d'Eberth. Néanmoins, la méningite cérébro-spinale épidémique à méningocoques reste le type dominant.

Des leçons sur la paralysie faciale syphilitique, sur la perforation syphilitique de la voûte palatine, sur le phlegmon périnéphrétique primitif, le traitement des kystes hydatiques du foie, la sciatique syphilitique et la scoliose homologue, les accalmies traîtresses de l'appendicite, le diagnostic et le traitement de l'appendicite, et la curabilité de l'ascite cirrhotique, complètent l'ensemble de ces leçons, qui, comme on le voit, touchent à un grand nombre de sujets très différents. De nombreuses figures, dues au Dr Bonnier, ajoutent encore à l'intérêt du texte et en rendent la lecture attrayante.

Recherches sur la valeur du procédé de diagnostic de la fièvre typhoïde à l'aide des milieux de culture composés de gélatine et d'urine, par **H. Wittich.** (*Centralbl. f. Bakter*, XXVI, p. 390-396, 1899.)

Dans un récent travail Piorkowski (*Berlin, klin. Wochenscrift*, 1899) a affirmé qu'en ensemençant des selles de typhiques sur un milieu de culture préparé avec de la gélatine et de l'urine on obtenait des colonies de bacilles typhiques d'un aspect spécial, tranchant très nettement sur celui des colonies de bactérium coli commune. Ce procédé pourrait servir à établir le diagnostic de la dothiénentérie dès les premiers jours de la maladie, d'une façon beaucoup plus précoce par conséquent que le séro-diagnostic de Widal.

Wittich a entrepris des recherches destinées à vérifier les assertions de Piorkowski. Il arrive à cette conclusion que, contrairement à ce que prétend celui-ci, il est impossible d'établir d'une façon certaine un diagnostic de fièvre typhoïde sur le simple aspect que présentent les colonies sur le milieu de culture de Piorkowski. S'il est bien vrai en effet que la plupart des bacilles du Colon donnent sur ce milieu spécial des colonies dont les caractères se distinguent nettement de celles du bacille typhique, Wittich en a rencontré des échantillons, dont les colonies étaient identiques à celles du bacille d'Elbert. Ces variétés du bactérium coli commune avaient été isolées des selles de sujets qui n'avaient indubitablement pas la fièvre typhoïde. Il n'en est pas moins vrai cepen-

dant que l'emploi du milieu de Piorkowski peut faciliter le diagnostic de la fièvre typhoïde, même au début de la maladie, mais il faut avoir soin de vérifier, au moyen des réactions chimiques classiques, la nature véritable des colonies qu'on suppose être formées de bacilles typhiques.

H. B.

Relations de l'expédition envoyée pour étudier la peste à Kisiba sur la rive orientale du lac Victoria, 1897-1898, par Zupitza. (*Zeitschr. f. Hygiene*, XXIII, n° 2, p. 268-294, 1899.)

L'expédition scientifique envoyée à Kisiba, en 1897, pour y étudier l'épidémie de peste bubonique qui s'y était manifestée, avait été organisée d'après les instructions du professeur R. Koch. Celui-ci a déjà publié les principaux résultats de cette mission. Le Dr Zupitza rapporte 13 cas de peste humaine, soigneusement étudiés au point de vue clinique. Sauf dans les deux derniers cas l'examen bactériologique a toujours confirmé le diagnostic clinique.

La forme couramment observée était celle qui s'accompagne de bubons. Il est vraisemblable, d'après les récits des indigènes, que la forme septicémique avait sévi à Kisiba avant l'arrivée de l'expédition, car nombre de sujets avaient succombé d'une façon foudroyante ou au bout de quelques heures. Quant à la forme pneumonique, on n'en a pas constaté un seul cas; d'ailleurs les complications du côté des voies aériennes étaient exceptionnelles chez les pestiférés, qui ont pu être observés.

Les rats étaient spontanément atteints par la peste. Les indigènes étaient avertis du début d'une épidémie de peste par l'extraordinaire mortalité de ces rongeurs, et quittaient alors leurs habitations pour éviter le fléau.

Chez des rats trouvés morts dans les endroits infectés, l'auteur a constaté le bacille de la peste. Il l'a toujours isolé également dans l'organisme de rats inoculés avec du sang ou des fragments d'organes de pestiférés. Une chèvre inoculée avec de la pulpe de rate de pestiféré présentait des bacilles de la peste dans la rate. Les inoculations ont été toujours positives chez les singes. En revanche, on n'a pas réussi à infecter expérimentalement deux chiens, ni un mouton.

D'après les renseignements obtenus dans le pays, il est certain que la peste sévit dans le nord de l'Ouganda depuis fort longtemps; elle n'a pénétré dans la partie méridionale du pays que depuis trente à quarante années. Elle se manifeste pendant de longues périodes par des cas isolés et bénins, puis devient subitement maligne et se développe sous forme épidémique.

H. B.

Modes de dissémination du bacille tuberculeux, par Alfred Moeller. (*Zeitschr. f. Hygiene*, XXIII, n° 2, p. 205-213, 1899.)

Flügge a montré en 1897 que les produits d'expectoration des tuberculeux, desséchés et mélangés aux poussières, ne constituaient pas le principal facteur de contagion de la maladie, et que le mode le plus fréquent de dissémination du contage consistait dans les particules de crachats que les tuberculeux projettent autour d'eux en parlant, en toussant ou en éternuant. Mœller s'est attaché à donner une démonstration nouvelle aux idées de Flügge. Il a vérifié que sur trente malades dont les crachats renfermaient des bacilles de Koch, seize projetaient en toussant des particules bacillifères jusqu'à un mètre de distance. La teneur en bacilles de la salive dépend du temps depuis lequel le malade n'a pas toussé et n'a pas ramené dans la bouche des bacilles en même temps que des produits d'expectoration; s'il y a très longtemps que le sujet n'a pas craché, la salive ne contient que très peu ou pas du tout de bacilles de Koch.

En examinant des masques de Fränkel qui avaient été portés de douze à vingt heures par des tuberculeux, l'auteur y a décelé un petit nombre de fois (dans 11 p. 100 des cas environ) le bacille de Koch.

Les recherches pour trouver le bacille dans une chambre de tuberculeux en des points assez éloignés, sur des armoires, des poêles, des glaces et des portes. sont toujours restées sans résultat. Dans une salle de théâtre, où se réunissaient plus de 200 poitrinaires, l'air a été aspiré au moyen d'une pompe et filtré. Le filtrat examiné au microscope ou inoculé à des animaux n'a jamais révélé la présence du bacille tuberculeux.

La virulence des bacilles projetés en toussant a été vérifiée par l'inoculation aux cobayes. L'auteur, comme l'avait déjà montré Straus, a trouvé le bacille tuberculeux dans le mucus nasal de sujets sains (1 fois chez 7 hommes, 2 fois chez 18 femmes).

Enfin il a obtenu l'infection directe du cobaye exposé à la projection des particules d'expectoration d'un tuberculeux à une petite distance.

H. B.

Le Gérant : G. Masson.

12e Année. Mars 1900. N° 2.

MEMOIRES ORIGINAUX

I

DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU REIN

EXPOSÉ THÉORIQUE ET CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

PAR MM.

CHATIN et GUINARD

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON)

La question de la sécrétion interne du rein a été posée, pour le rein comme pour les autres organes, par Brown-Séquard lui-même. Dès ses premières communications sur le suc testiculaire en 1889, il généralisait déjà la théorie des sécrétions internes, et soutenait que l'urémie pouvait avoir des causes plus complexes que la simple auto-intoxication par non-élimination des produits à excréter.

Brown-Séquard fondait son opinion sur deux sortes d'arguments, des arguments cliniques et des preuves expérimentales.

Depuis, tous les auteurs qui se sont occupés de la question ont invoqué les mêmes arguments, mais y ont ajouté des preuves tirées de la thérapeutique, c'est-à-dire de l'application de l'opothérapie au traitement des néphrites et de l'urémie.

Actuellement donc, trois sortes de preuves sont mises en

avant pour affirmer l'existence d'une sécrétion interne rénale : arguments tirés de la clinique; arguments tirés de l'expérimentation physiologique; arguments tirés de la thérapeutique.

Notre travail comporte deux parties.

La première est une mise au point de la question théorique de la sécrétion interne du rein, donnant l'exposé de ces différents arguments; la seconde est un travail expérimental dont nous donnons les résultats de fait, sans en dégager aucune théorie, du moins pour le moment, avant la réalisation d'autres expériences.

Disons tout de suite que nos expériences ne nous ont pas donné les résultats que nous étions en droit d'attendre vu les théories régnantes; mais, d'autre part, nous avons observé des faits si nets, si constants et si concordants entre eux qu'il est difficile, croyons-nous, de ne pas accepter la question de fait, quelles que soient les conclusions encore théoriques ou hypothétiques que l'on en puisse tirer. C'est sur les conseils de M. le professeur Teissier que nous avions entrepris ce travail, pour fournir une base expérimentale à la thérapeutique par l'opothérapie rénale. Les faits ne se sont pas pliés à la théorie, et nous estimons, avec notre maître, qu'ils n'en méritent pas moins d'être mis en lumière.

Avant d'en venir à nos propres expériences, voyons d'abord les faits mis en avant pour établir l'existence de la sécrétion interne du rein, et les expériences, soit physiologiques, soit thérapeutiques, invoquées pour soutenir cette théorie.

Arguments tirés de la clinique. — Ce sont les suivants. L'anurie absolue peut exister pendant plusieurs jours sans qu'il survienne de phénomènes urémiques, alors que, théoriquement, l'auto-intoxication devrait être réalisée en moins de trois jours. Les faits cités à ce sujet sont nombreux et bien observés et ne laissent aucun doute en tant que faits.

Merklen, dans sa thèse de 1881 sur l'anurie, en réunit le premier un grand nombre.

Ce sont ces faits qui furent mis en avant par Brown-Séquard pour appuyer les quelques données expérimentales

sur lesquelles il fondait pour le rein la théorie d'une sécrétion interne.

Brown-Séquard citait en effet en première ligne les travaux de Merklen[1], et il apportait de plus toute une série d'observations nouvelles dans le même sens.

C'étaient, notamment, celles de Féréol[2], de Whitelaw, de Roberts, de Tenison, etc., et enfin de Fowler[3].

Il rappelait que d'après Mercklen la période d'anurie tolérée pouvait durer de 7 à 8 jours en moyenne et se terminer alors soit par la guérison, soit par la mort. Le cas rapporté par Féréol est tout à fait typique à ce sujet. Il s'agissait d'un homme qui présenta de l'anurie calculeuse pendant 8 jours et qui guérit à la suite d'une abondante débâcle urinaire sans avoir présenté aucun phénomène d'urémie ni aucun phénomène dit de suppléance, tel que vomissements, sueurs d'urée. Les seuls accidents pathologiques notés furent un peu de ralentissement du pouls (92 pulsations par minute), une température rectale légèrement abaissée (37°) et, chose curieuse, de la dilatation pupillaire.

Les faits de Fowler sont presque tous calqués pour ainsi dire sur cette observation. Ces cas sont au nombre de 93, dont 19 seulement présentèrent de l'urémie, et dans 3 cas l'urémie n'éclata qu'après la crise urinaire.

Dans ces observations, l'anurie peut exister sans produire d'accidents pendant une période qui varie entre huit jours et un mois environ.

Brown-Séquard donna de ces faits l'interprétation suivante.

Le rein présente une sécrétion interne, dont la suppression produit des phénomènes toxiques graves ayant une grande part dans l'urémie. L'urémie n'est pas le résultat de la suppression de l'excrétion rénale seule, mais de la suppression des deux sécrétions de l'organe, sécrétion interne et sécrétion externe.

1. MERKLEN, Étude sur l'anurie (*Thèse* de Paris, 1881).
2. FÉRÉOL, *Bulletins et Mémoires de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1890, n° 4, p. 98.
3. FOWLER, *Medic. Records*, New-York, 13 mai 1899, p. 200.

Ce sont ces observations cliniques qui servirent de point de départ aux expériences entreprises sur la question.

Arguments tirés de l'expérimentation physiologique. — Les premières expériences à citer sont celles de Brown-Séquard. Il opérait sur des lapins et des cobayes. Les animaux, rendus préalablement urémiques par la double néphrectomie, recevaient des injections de suc rénal. Le suc rénal était un extrait glycériné pratiqué suivant la méthode employée par l'auteur et par d'Arsonval. Les animaux ainsi traités présentaient une survie notable comparativement aux animaux témoins néphrectomisés et n'ayant subi aucun traitement.

Après Brown-Séquard, vinrent les expériences de Meyer[1], publiées dans deux mémoires successifs parus dans les *Archives de Physiologie* de 1893 et 1894.

Meyer rend des animaux (chiens et lapins) urémiques par double néphrectomie. Il considère la respiration à rythme de Cheyne-Stokes comme le critérium des phénomènes urémiques, et il tâche de modifier ce phénomène facile à enregistrer, en restituant à l'organisme l'élément soustrait par la néphrectomie.

Sur un premier lot d'animaux (3 chiens et 2 lapins) préalablement néphrectomisés, il emploie l'extrait glycériné de rein de chien préparé extemporanément et injecté dans le péritoine à la dose de 20 centimètres cubes. Les animaux meurent quand même, mais la respiration de Cheyne-Stokes disparaît, au moins momentanément.

Sur un deuxième lot d'animaux, l'auteur expérimente de la façon suivante : un chien subit une néphrectomie double. Au bout de 36 heures, apparition du rythme respiratoire de Cheyne-Stokes. On retire alors par l'artère fémorale 60 centimètres cubes de sang à ce chien, et on remplace le sang soustrait par 60 centimètres cubes de sang défibriné, provenant d'un animal sain. Le rythme respiratoire se régularise aussitôt.

Enfin sur un troisième lot d'animaux, la même expé-

1. Meyer, *Arch. de Physiol.*, 1893, 1894.

rience est répétée, en remplaçant le sang injecté qui provenait de la circulation générale par du sang provenant de la veine rénale d'un chien sain. Le même résultat favorable est obtenu, mais persiste plus longtemps.

En somme, les conclusions de Meyer sont les suivantes. Disparition ou atténuation du rythme de Cheynes-Stokes considéré comme le critérium de l'intoxication urémique, chez des animaux néphrectomisés, par injection ou de néphrine, ou de sang artériel défibriné de la circulation générale ou mieux de sang de la veine rénale provenant d'un chien sain.

Le deuxième mémoire de Meyer rapporte l'expérience suivante. Un chien subit une saignée de 250 centimètres cubes. On lui injecte à la place 250 centimètres cubes de sang d'un chien rendu urémique par double néphrectomie. Le premier chien meurt le lendemain sans avoir présenté de dyspnée. Un autre chien, au contraire, subit la même opération, c'est-à-dire l'injection de sang urémique après saignée; mais ce chien a subi auparavant lui-même la double néphrectomie, et il meurt 4 ou 5 heures après l'injection en présentant des phénomènes dyspnéiques très marqués.

L'auteur conclut de cette expérience et de celles de son premier mémoire à l'existence de la sécrétion interne du rein.

N'est-ce pas une conclusion prématurée, du moins en ce qui ressort de ces seules expériences? L'auteur lui-même avoue que le rythme de Cheyne-Stokes est un phénomène facile à troubler, et que le chien doit être mis dans une pièce isolée, écartée de tout bruit ou de toute cause pouvant troubler le rythme respiratoire. Comment admettre dès lors que les manœuvres nécessitées par la saignée et l'injection ne puissent être des causes suffisantes pour modifier le rythme respiratoire.

Quant à l'expérience du deuxième mémoire, quoi de plus naturel, qu'à égalité de résistance, le chien qui a subi une opération aussi grave que la néphrectomie double, succombe plus rapidement que le chien sain.

Les expériences de Vitzou[1], comme celles de Meyer, mais beaucoup plus complètes, ont été faites avec du sang défibriné de la veine rénale. C'était un désidératum déjà posé par Brown-Séquard lui-même, d'étudier la sécrétion interne supposée d'un organe, non en broyant l'organe lui-même et en en faisant un extrait, mais en cherchant à recueillir le produit de cette sécrétion interne elle-même dans les voies qui lui sont propres, c'est-à-dire dans les veines efférentes de l'organe.

Vitzou pratique donc la néphrectomie double chez le chien et chez le lapin, puis il cherche à enrayer les phénomènes urémiques qui se produisent par des injections soit sous-cutanées, soit intra-veineuses de sang défibriné provenant de la veine rénale d'un animal sain. D'après Vitzou, les lapins non traités mouraient 16, 17, 19, 24, 29, 32 et rarement 34 heures après la néphrectomie double : les chiens mouraient de 24 à 40 heures après l'opération.

Les survies obtenues seraient pour les chiens traités de 4 jours 13 heures au maximum et pour les lapins de 66 heures.

Après Vitzou, nous avons à citer le mémoire de G. Ajello et Parascandalo[2]. Les expériences de ces auteurs faites avec de la néphrine (extrait glycériné, procédé Brown-Séquard), ont porté sur 62 animaux, chiens ou lapins. Douze chiens subissent la néphrectomie bilatérale en un temps. Ils présentent tous des phénomènes urémiques : dyspnée, convulsions, troubles gastro-intestinaux, et succombent dans un délai qui varie entre 4 et 48 heures.

Dix chiens et 17 lapins subissent également la double néphrectomie, mais reçoivent ensuite 10 à 20 centimètres cubes par jour de suc rénal. Les survies des chiens varient alors entre 48 heures, 52 heures, 3 jours pour 6 d'entre eux et enfin 4 jours pour l'un d'eux.

Les lapins moururent après 3 ou 4 jours. Donc survie

1. Vitzou, la Sécrétion interne des reins démontrée par les effets des injections de sang veineux rénal défibriné (Bibliothèque internationale de l'*Alliance scientifique universelle*, Bucarest, 1895).

2. Ajello et Parascandalo, *lo Sperimentale*, anno 49, Sez. Biologica, fasc. IV.

notable des animaux néphrectomisés par les injections de néphrine.

Sur les animaux d'une deuxième série, les auteurs pratiquent la néphrectomie unilatérale (10 chiens et 2 lapins). Chez tous, ou presque tous, on observe de l'albuminurie et un dépérissement notable aboutissant à la mort, dans un temps qui varie entre quelques jours et 3 mois en moyenne; un chien survécut cependant 11 mois.

Chez 17 autres animaux, 12 chiens et 5 lapins, on pratique également la néphrectomie unilatérale, mais les animaux reçoivent 20 cent. cubes de néphrine pour les chiens, 10 cent. cubes pour les lapins. Les animaux ainsi traités ne présentèrent pas d'albuminurie et survécurent sans présenter aucun trouble.

Enfin sur une troisième série les auteurs essayent en vain la greffe sous-cutanée d'un rein, l'autre étant enlevé, sans aucun résultat d'ailleurs.

Restent enfin les expériences de Tigerstedt et Bergmann[1], qui attribuèrent à la sécrétion interne du rein une action sur la circulation, action dans laquelle ils n'étaient pas éloignés de voir le lien entre les maladies du rein et du cœur. L'extrait de rein, particulièrement celui de la substance corticale, aurait, en injection intra-veineuse, la propriété d'élever la pression sanguine par une vaso-constriction générale. Cette propriété aurait été retrouvée par les auteurs dans le sang de la veine rénale injecté à des animaux néphrectomisés.

Lewandowsky[2] dans un mémoire tout récent, objecte qu'Oliver[3] avait déjà constaté dans d'autres extraits organiques cette propriété d'élever la tension sanguine. De plus, il répète les expériences de Tigerstedt et Bergmann, en injectant du sang défibriné de veine rénale à des animaux préalablement néphrectomisés. Il constate, dans ces cas, que les résultats sont identiques quand on injecte, au lieu de sang de la veine rénale, du sang provenant de la circulation

1. Tigerstedt und P. Bergmann, Niere und Kreislauf (*Arch. f. Physiologie*, 1898, p. 223).

2. Lewandowsky, Zur Frage der inneren Secretion von Nebenniere und Niere (*Zeitsch. f. klin. Med.*, 1899, vol. XXXVII).

3. Oliver, *Journ. of Physiology*, XXI, p. 22.

veineuse générale, ou même du sang artériel. L'élévation de la pression qui se produit alors d'une façon passagère dépend en partie de la vitesse de l'injection, mais ne se produit cependant pas avec l'injection d'une solution salée. L'auteur en conclut que le sang veineux du rein ne contient pas de substance capable d'élever la tension sanguine, ce qui fait tomber, dit-il, la seule preuve sérieuse de l'existence de la sécrétion interne du rein.

Arguments tirés de l'organothérapie rénale. — Le premier essai de traitement par le suc rénal fut publié par le professeur Dieulafoy[1]. Il s'agissait d'un homme âgé de 43 ans, présentant depuis longtemps des signes de mal de Bright et des phénomènes urémiques graves. Le malade reçut des injections sous-cutanées de néphrine de cobaye et de néphrine de bœuf (extraits glycérinés d'après la méthode Brown-Séquard et d'Arsonval). Il y eut une amélioration momentanée à la suite d'une crise de diurèse, mais le malade mourut quand même quelques jours après.

Vinrent ensuite les faits publiés par MM. Teissier et Frenkel[2], dont les observations ont été commuuiquées à la Société de Médecine de Lyon en avril 1894. Elles ont trait à deux malades atteintes de néphrite chronique qui reçurent des doses de 2 à 4 cent. cubes d'extrait glycériné de rein de mouton au 1/10e (procédé Brown-Séquard et d'Arsonval). Les deux malades virent leur état considérablement amélioré. Le taux de l'urine et de l'urée analysées soigneusement avant et après le traitement ne subit pas de modification notable; mais on nota le fait très intéressant d'une diminution de l'albumine et d'une augmentation très nette de la toxicité urinaire après les injections. Ces observations ont été publiées par MM. Teissier et Frenkel dans les *Archives de Physiologie* de 1898 avec tous les chiffres des analyses nombreuses précises et détaillées qui furent pratiquées.

Jacquet[3] cite également ces deux observations qu'il prend

1. Dieulafoy, *Soc. méd. des Hôp.*, 14 octobre 1892.

2. Teissier et Frenkel, Communication à la Soc. de Méd. de Lyon, 16 avril 1894; — *Province médicale*, 21 avril 1894; — *Arch. de Physiologie*, 1898.

3. Jacquet, Des effets de l'extrait de rein (néphrine) dans le traitement de l'insuffisance rénale (*Thèse* de Lyon, 1897).

comme base de sa thèse inaugurale, et il y ajoute 6 observations personnelles de néphrite chronique auxquelles il opposa le même traitement. Il constata dans tous les cas, outre l'amélioration générale et la diminution de l'albumine, les deux faits suivants, déjà notés par M. Teissier : relèvement du coefficient urotoxique et du coefficient azoturique d'oxydation.

Citons ensuite, et pour mémoire seulement, les observations de Gonin[1] de Lyon (une seule observation; traitement par la néphrine); de Donavan[2] (ingestion d'extrait de rein); de Bradford (cas rapporté par Concetti[3]), et enfin le mémoire de Chipérowitch[4] portant sur 95 observations de néphrite. L'auteur constata des améliorations notables, parfois rapides, et ceci souvent sans crise diurétique. Mais, comme le lui reproche Concetti, le mémoire de Chipérowitch manque d'analyses exactes et systématiques. Le mémoire de Concetti, au contraire, ne porte que sur 6 observations (3 néphrites aiguës et 3 chroniques), mais il présente des courbes intéressantes relatives au taux de la diurèse et de l'urée d'une part, et de l'albumine d'autre part. Ces courbes montrent la diminution progressive de l'albumine avec élévation parallèle du taux de l'urée et de la quantité totale des urines. L'auteur se sert d'une préparation livrée par Knoll : le renaden. C'est un extrait aqueux dont les matières grasses sont séparées. L'extrait sec obtenu est ensuite mélangé à du sucre de lait, l'auteur ne dit pas dans quelles proportions, ce qui semble d'une certaine importance cependant, étant données les propriétés diurétiques de la lactose. Toutefois, les doses de renaden étaient faibles, 1 à 4 grammes par jour.

Reste enfin la thèse de De Lignerolles[5] qui, sur les conseils du professeur Teissier et avec l'aide de l'un de nous, renonça aux extraits aqueux glycérinés ou secs pour employer

1. Gonin, *Lyon médical*, novembre 1894.
2. Donavan, *British med. Journ.*, 1895.
3. Concetti, L'organoterapia nelle nefriti della infanzia (*Bolletino della reale Acc. med. di Roma*, 1898).
4. Chipérowitch (de Saint-Pétersbourg), *Gaz. de Bolkine*, nos 41-45, 1896.
5. Le Guélinel de Lignerolles, Des injections de sérum de la veine rénale dans le traitement de l'urémie (*Thèse* de Lyon, 1898).

le sérum de la veine rénale. La chèvre avait été choisie comme fournissant un sérum peu ou pas toxique et facile à recueillir.

Lignerolles pratiquait des injections sous-cutanées de 20 cent. cubes de ce sérum. Il se produisait une réaction locale assez vive et une élévation passagère de la température centrale. L'auteur rapporte 4 observations. Un cas de coma urémique ne fut aucunement influencé. Les trois autres cas furent améliorés, mais les analyses sont loin d'être concordantes. Un seul cas présente de l'augmentation de la toxicité urinaire, les deux autres présentent, au contraire, une diminution de cette toxicité. C'est également une diminution de la toxicité des urines qui est notée dans l'observation de Turbure[1] rapportée par de Lignerolles, après chaque injection de 12 à 14 cent. cubes de sang défibriné de la veine rénale de chien. Dans tous ces cas cependant il y a, en outre de l'amélioration générale, diminution progressive de l'albuminurie.

La thérapeutique en général, d'après les observations citées, semble donc jusque-là conclure en faveur de l'opothérapie rénale, à part la voix discordante de Mori[2], qui accuse, à cause de la glycérine, l'extrait glycériné à haute dose de produire chez le cobaye de l'hémoglobinurie et de l'albuminurie, et d'être inefficace à faibles doses. Il n'apporte d'ailleurs aucune observation à l'appui de son dire. Il ressort bien au contraire de l'ensemble des observations dépouillées que la médication est au moins sans danger. On sait qu'on ne peut pas en dire autant de toute sorte d'opothérapie[3].

Il ressort également des observations que des améliorations cliniques réelles ont été constatées. Je sais bien que l'on objecte dans ces cas aigus la marche fréquente du processus vers la guérison, et dans les cas chroniques les rémittences naturelles ou provoquées par le régime lacté qui a

1. Turbure, Accès urémiques traités par le sang de veine rénale défibriné (*Spitalul* (l'Hôpital), n° 25, 15-31 décembre 1898, Bucarest).

2. Mori, Sull. uso terapeutico del succo renale per inezioni (*la Clinica medica italiana*, février 1898).

3. Il faut citer cependant une observation défavorable de Leyrol (*Loire médicale*, 15 septembre 1898).

été employé concurremment par presque tous les auteurs. C'est pourquoi les observations qui ne se basent pas sur une simple appréciation clinique, mais sur des chiffres comme celle de Teissier et de ses élèves, ont une réelle valeur. Or, il ressort de ces faits, que le taux de l'albumine diminue, que la toxicité urinaire augmente, que le coefficient d'oxydation augmente, et que, dans un certain nombre de cas, il y a augmentation du taux de l'urine et de l'urée.

Ainsi donc les résultats thérapeutiques comme les faits cliniques et l'expérimentation semblent établir l'existence de la sécrétion interne du rein.

Voici maintenant nos expériences. Nous verrons ensuite, en les rapprochant des faits précédents, s'il nous est permis d'apporter un appoint à la théorie et dans quels sens.

Technique. — Pour tous nos animaux nous avons employé la même méthode pour pratiquer l'ablation du rein, nous efforçant, autant que possible, d'opérer *très proprement* et *aseptiquement*. Les chiens étaient endormis par un mélange d'éther et de chloroforme, contenant deux parties du premier pour une partie du second; les poils étaient coupés aussi ras que possible dans la région du flanc et la peau préalablement lavée et désinfectée par l'éther et l'alcool. L'incision cutanée était faite longitudinalement, puis on pratiquait à l'aide du scalpel l'ouverture de l'abdomen en enfonçant simplement l'instrument dans les muscles, sans élargir immédiatement le point de pénétration. L'agrandissement de l'ouverture musculaire se faisait par déchirure avec écartement, au moyen des deux index engagés dans le trou du scalpel. A l'aide de ce procédé, nous évitions très bien les hémorrhagies et l'écoulement du sang dans le péritoine. L'ouverture étant suffisante, on allait à la recherche du rein, que l'on attirait au dehors en rompant délicatement avec le doigt ses attaches péritonéales. Le rein sorti, une solide ligature au fil de soie stérilisé était placée sur le cordon, comprenant à la fois vaisseaux et uretère, on coupait en deçà pour séparer le rein, on réintégrait le moignon, et après avoir bien essuyé la plaie et fait, au besoin, la toilette du péritoine, on refermait la plaie à l'aide d'une double suture,

comprenant, la première, l'incision musculaire, la seconde, l'incision cutanée.

On laissait les sujets se réveiller au laboratoire et on les reconduisait après cela dans leur loge.

Dans les deux premières sxpériences nous avons employé du sérum de chèvre, dans les trois autres du sérum de chien. Ces sérums, obtenus par décantation du sang de la veine rénale recueilli très aseptiquement dans de grands flacons stérilisés, étaient répartis et conservés dans des petits flacons de 10 cent. cubes également stérilisés et parfaitement bouchés, soit avec du coton soit avec du liège paraffiné.

Nous n'avons toujours injecté que des sérums parfaitement clairs et parfaitement conservés.

EXPÉRIENCE I. — *12 avril 1899.* Trois chiens bien portants, pesant 11, 12 et 16 kilogrammes, sont endormis avec un mélange d'éther et de chloroforme, et pendant le sommeil on leur enlève les deux reins.

Le chien de 12 kilogrammes sera conservé comme témoin et ne recevra pas de sérum; il a été opéré dans des conditions excellentes, et sans le moindre incident.

Après l'opération les trois animaux sont tristes, ils paraissent souffrir surtout des plaies faites dans le flanc, conservent une certaine raideur dans leur attitude, se déplacent difficilement et se plaignent quand on les touche.

Tous les trois, à des intervalles et à des heures différentes, ont eu, dans la première journée et dans la nuit qui a suivi, des vomissements; mais le chien témoin ne paraît pas plus malade que les deux autres, au moins en apparence.

Le chien de 11 kilogrammes, que nous appellerons A, et le chien de 16 kilogrammes, B, ont reçu l'un et l'autre, immédiatement après l'opération, à 11 h. 1/2 du matin, 20 cent. cubes de sérum du sang de la veine rénale de la chèvre, dans le tissu conjonctif sous-cutané.

Le même jour, à 7 h. 1/2 du soir, on fait une nouvelle injection de 20 cent. cubes.

Le 13 avril, nos trois chiens sont tristes et sans énergie; il est difficile de saisir une différence quelconque entre le chien témoin et les animaux qui reçoivent du sérum. A 9 heures du matin, injection hypodermique de 20 cent. cubes de sérum de la veine rénale aux chiens A et B.

Le même jour, à 4 heures du soir, le chien témoin est debout dans sa loge, très triste et très abattu. Le chien B est étendu sur le flanc et ne peut plus se tenir sur ses pattes; le chien A est couché en rond et

présente des tremblements. Nouvelle injection de 10 cent. cubes de sérum.

A 7 heures du soir, l'état des animaux est peu modifié, on fait, pour ce jour, une dernière injection de 10 cent. cubes de sérum.

Le 14 avril, on trouve dès le matin le chien A mort dans sa loge; la mort doit remonter autour des 3 heures du matin.

Le chien B et le témoin sont dans un état de marasme profond; leur regard est éteint, leurs poils sont hérissés, et quand on les excite pour les faire relever ils y parviennent à peine, titubent et retombent rapidement. Le chien B a 116 pulsations, le témoin 72. A 3 h. 35 le chien B, dont l'affaiblissement a fait des progrès rapides, est mort, après avoir eu plusieurs efforts violents de vomissement. Le chien témoin est toujours dans le même état; il meurt dans la nuit du 14 au 15, vers 1 heure du matin environ.

Nous avons fait l'autopsie des trois sujets de cette expérience, et les lésions constatées ont été absolument semblables chez tous les trois. C'étaient des lésions analogues à celles que l'on trouve dans les états infectieux : sang noir, incoagulé, ayant l'apparence d'une gelée de groseille fluide, rougissant difficilement à l'air. La rate congestionnée, gorgée de sang, violacée. Le foie est gonflé, rempli d'un sang noir ayant l'apparence du foie infectieux; poumons œdémateux, également congestionnés.

Nous notons, en passant, que les plaies opératoires ne présentaient rien de particulier et qu'il n'y avait pas la moindre apparence de péritonite.

Comme complément de renseignements, nous ajouterons à la suite de cette expérience les variations de la température de nos animaux.

		Chien A.	Chien B.	Témoin.
12 avril.	2 heures.	39°,3	39°	38°,8
	6 h. 15.	39°,1	38°,8	39°,3
13 avril.	8 heures matin.	39°	39°,1	38°,2
	1 heure soir.	38°,3	39°,2	38°,1
	7 heures.	39°,1	39°,3	38°,6
14 avril.	8 heures matin.	»	38°,8	37°,1
	10 heures.	»	38°,2	37°,1
	10 h. 35.	»	36°,8	37°,1
	11 h. 20.	»	35°,5	36°,9

En somme, le chien A est mort 41 heures après l'opération; le chien B, 53 heures, et le témoin, 63 heures.

Exp. II. — *21 avril 1899.* A 11 heures du matin, nous pratiquons, sous anesthésie, l'ablation des deux reins à une petite chienne, A, jeune et excessivement vigoureuse. L'opération a marché régulièrement, sauf un peu de difficulté pour saisir le rein droit placé très en avant.

Le même jour, à 4 h. 1/2, nous pratiquons la même opération sur deux petits chiens, B et C; ces derniers ont été opérés dans des conditions excellentes, rapidement et sans le moindre incident. Nos trois animaux sont dans des conditions de résistance excellente; seule la chienne A reçoit 10 cent. cubes de sérum de sang rénal de chèvre, le 21, à 8 heures du soir.

22 avril. — Les trois animaux sont assez déprimés, la chienne A, plus que les deux autres; à 8 heures du matin et à 8 heures du soir, on fait à cette dernière une injection de 10 cent. cubes de sérum de sang rénal. Dans la journée la chienne a vomi, et le soir du 22 elle est excessivement faible.

23 avril. — La petite chienne A est morte de grand matin, vers 3 h. 1/2 ou 4 heures environ; on la trouve dans sa loge avec des traces de vomissements assez nombreux mais peu abondants. Les chiens B et C, qui le 23 n'ont pas encore reçu la moindre injection de sérum, sont tristes, abattus, mais encore assez résistants, du moins en apparence; il ne paraît pas y avoir entre eux une grande différence, cependant le chien B est un peu plus vigoureux. Conservant alors le chien C comme témoin, nous faisons à B une injection de 20 cent. cubes de sérum de sang rénal, le 23 avril à 10 heures du matin. A midi, deuxième injection : 10 cent. cubes; à 6 heures du soir, troisième injection : 10 cent. cubes.

A ce moment, on constate facilement que l'animal qui a reçu du sérum et qui, le matin, était aussi vigoureux sinon plus vigoureux que le témoin, s'est affaibli très rapidement et, incapable de se tenir debout, peut à peine se traîner sur le sol; il reste couché, étendu sur le flanc, dans un état de prostration complète. Respiration très irrégulière, quelques spasmes nauséeux et quelques tremblements.

24 avril. — Le chien B est agonisant, il meurt à 10 heures du matin, tandis que le témoin, très malade assurément, reste encore assis sur son derrière, dans une sorte de demi-sommeil, pendant lequel il est tout à fait inconscient de ce qui se passe autour de lui. Il passe toute la journée du 24 dans cet état, sans changer d'attitude, se couchant parfois en rond, mais restant la plupart du temps debout.

25 avril. — On trouve le chien C mort dans sa loge; l'état du cadavre permet de faire remonter la mort autour des 2 ou 3 heures du matin.

A l'autopsie des trois sujets de cette expérience, on a pu s'assurer des bonnes conditions dans lesquelles l'opération avait été faite, et on a relevé des lésions analogues à celles que nous avons notées plus haut (expérience I).

En résumé, la petite chienne qui a reçu du sérum dès le premier jour est morte 40 heures après l'opération; le chien à qui on a commencé les injections dans la matinée du deuxième jour est mort en 66 heures, tandis que l'animal témoin n'est mort qu'après 82 heures. Cette expérience est également intéressante par les résultats obtenus

chez les deux chiens, qui ont semblé à peu près également résistants dans les 42 premières heures qui ont suivi l'opération, sans injection de sérum, et ont présenté des différences très grandes à partir du moment où l'un d'eux a reçu du sérum.

Exp. III. — *28 avril 1899.* Sous anesthésie, nous enlevons, à 10 heures du matin, les deux reins à un chien ratier et à un chien loulou, à peu près du même âge et également vigoureux. L'opération faite très rapidement a fort bien marché pour l'un comme pour l'autre; au réveil les deux animaux ne présentent rien d'anormal, sauf un peu de tristesse. La journée du 28 se passe sans incident, les deux chiens vont également bien.

29 avril. — Nos deux sujets restent couchés dans leur loge; mais ils répondent à la voix et se déplacent avec assez d'aisance quand on les stimule; ils ont le facies abattu; le chien loulou a eu quelques efforts de vomissements et paraît moins résistant que le ratier.

En possession des résultats des expériences précédentes, nous choisissons le chien le plus vigoureux pour commencer les injections de sérum de sang rénal. Nous nous servons dans cette expérience d'un sérum de sang de chien, et à 2 h. 30 du soir nous en injectons 15 cent. cubes au ratier. Une deuxième injection de 10 cent. cubes est faite à 7 heures du soir.

30 avril. — Les deux animaux sont tristes et restent constamment couchés; la respiration lente est parfois irrégulière, mais il n'y a pas entre eux de différence vraiment appréciable; le ratier qui reçoit du sérum n'est pas plus malade que le loulou témoin.

A 11 h. 30 et le soir à 6 heures, on injecte chaque fois 15 cent. cubes de sérum de sang rénal de chien.

1er mai. — Dès le matin, il est facile de constater que le sujet qui reçoit du sérum est plus malade que le témoin, il est plus triste et a perdu toute sa vigueur; il a eu plusieurs efforts de vomissement. A 10 h. 30 du matin on injecte 20 cent. cubes de sérum. A 6 heures du soir, 10 cent. cubes.

A 7 heures du soir, la différence dans l'état des deux chiens est manifeste; le ratier qui reçoit du sérum est inerte, en décubitus latéral complet, dans un coma profond, il ne vomit plus, tandis que le témoin a, depuis midi, quelques efforts. Il est agonisant et meurt entre 8 h. 1/2 et 9 heures du soir.

Le chien loulou, témoin, est très malade mais il s'inquiète encore de ce qui se passe autour de lui; il se tient debout et se déplace dans sa loge; de plus, il vomit souvent et rejette ainsi des matières fortement colorées par la bile. Il est mort dans la matinée du 2 mai, vers 4 heures du matin.

L'autopsie des deux sujets a été conforme aux précédentes et a montré que l'opération avait fort bien réussi; pas de péritonite.

Voici les températures de ces chiens :

		Chien ratier (sérum).	Chien loulou (témoin).
29 avril.	8 heures matin.	38°,2	37°,9
	6 heures soir.	37°,8	38°
30 avril.	8 heures matin.	37°,2	38°,2
1er mai.	6 heures matin.	35°,8	37°,5
	8 h. 45.	35°,5	37°,3
	10 heures.	35°,4	37°,4
	6 h. 45 soir.	infér. à 35°	37°,4

Le chien qui a reçu du sérum est mort 82 heures après l'opération; le témoin 90 heures après.

Exp. IV. — *19 mai 1899.* A 10 heures du matin, nous enlevons les deux reins à deux chiens, A et B, et le même jour, à 4 heures, nous procédons à la même opération sur deux autres animaux, C. et D. Les quatre opérations ont très bien réussi et ne se sont signalées par aucun incident. Les injections de sérum ne sont commencées que le lendemain, 20 mai; 10 cent. cubes à 10 heures du matin et 10 cent. cubes à 8 heures du soir sont injectés aux chiens B et au chien C. Il n'y a pas de différence appréciable dans l'état des quatre sujets de cette expérience; ils sont tristes mais encore assez vigoureux; les animaux qui reçoivent du sérum ne paraissent pas plus malades que les témoins.

21 mai. — Un ou deux de nos sujets d'expérience ont eu des vomissements pendant la nuit, mais nous ne pouvons savoir lesquels, car ils occupent la même loge. Le chien C est certainement beaucoup plus malade que les trois autres, il est excessivement faible et présente parfois des tremblements convulsifs. C'est la chienne D qui, actuellement, paraît avoir le mieux conservé sa vigueur, bien qu'elle soit dans des conditions d'infériorité relativement à sa résistance organique normale. A 10 heures du matin on injecte 10 cent. cubes de sérum aux chiens B et C.

Dans l'après-midi et assez brusquement, l'état du chien B s'est aggravé; il se tient à peine debout et ne peut pas marcher; le chien C est toujours excessivement affaibli. A 8 heures du soir, nouvelle injection de 10 cent. cubes de sérum; le chien B est dans un état comateux grave.

22 mai. — Le chien B est trouvé mort à 5 heures du matin; d'après l'état du cadavre, cette mort doit remonter aux premières heures de la nuit. L'autopsie est faite immédiatement et, à part les lésions déjà observées, nous ne voyons rien qui puisse être attribué à un accident opératoire. Il n'y a pas de péritonite ni d'infection de la plaie.

Des trois animaux qui restent, le chien C est toujours et de beaucoup le plus gravement malade; il a fréquemment des vomissements et ne peut plus se tenir debout; sa respiration est lente et très irrégulière.

Dans la journée, on lui fait trois injections de 10 cent. cubes de sérum de sang rénal, mais il meurt dans la nuit du 22 au 23.

Les deux chiens témoins n'ont pas cessé d'être très abattus, mais ils ont résisté notablement plus que les deux autres. Le chien D est mort le 23 mai à 8 heures du matin et le chien A, le même jour, à 2 heures après-midi.

Voici les températures qui ont été prises :

		Chien A.	Chien B.	Chien C.	Chien D.
20 mai.	Soir.	38°,8	38°,6	39°,6	38°,9
21 mai.	8 heures matin.	37°,8	39°,7	39°,7	38°,7
	8 heures soir.	37°,7	36°,8	37°,3	38°,2
	9 heures matin.	37°,4	»	37°	37°,2
	9 heures soir.	37°,3	»	36°,9	37°,1

En résumé, les deux chiens qui ont reçu du sérum sont morts, l'un, B, 60 heures, l'autre, C, 80 heures après la néphrectomie, tandis que les deux témoins mouraient; l'un, A, 100 heures, l'autre, D, 88 heures après l'opération.

Exp. V. — *9 juin 1899.* Sous anesthésie, nous pratiquons la néphrectomie double à quatre chiens que nous désignerons, comme dans les précédentes expériences, par les lettres A, B, C, D. Les chiens opérés paraissent également résistants et il n'y a rien de particulier à signaler pendant le premier jour.

10 juin, les animaux sont tristes, mais ils vont relativement bien; à 2 heures de l'après-midi, on injecte 5 cent. cubes de sérum au chien B et au chien C. On ne note rien de particulier dans l'état des animaux.

11 juin, on trouve le chien B mort dans sa loge; il a reçu du sérum la veille, mais à l'autopsie nous trouvons des lésions de péritonite tellement graves, avec une telle infection des plaies opératoires, que le sujet ne paraît pas devoir être considéré comme mort des suites de la néphrectomie et de l'injection de sérum.

Nous l'éliminons de l'expérience.

En présence de ce résultat, nous ne conservons qu'un seul sujet témoin et nous injectons du sérum de sang rénal au chien C, qui en a déjà reçu la veille, et au chien D.

La dose injectée à chaque animal est de 5 cent. cubes le matin et 5 cent. cubes le soir.

Dans la journée du 11 les trois animaux sont tous les trois très abattus; ils restent couchés dans un coin de leur loge, peu attentifs à ce qui se passe autour d'eux. Cependant le chien C a montré, de plus, des vomissements et il a des troubles respiratoires.

12 juin. A 7 heures du matin, le chien C est très malade, il a vomi pendant la nuit, mais sa respiration est particulièrement laborieuse; il

meurt vers 8 heures du matin. A l'autopsie, on ne trouve pas trace de péritonite, les plaies opératoires ne sont pas injectées. Le chien D est très abattu, mais il se tient encore assez facilement debout; on lui injecte 5 cent. cubes de sérum à 10 heures du matin et 5 cent. cubes à 5 heures. Le chien A, témoin, est triste, il reste blotti dans un coin de sa loge et se relève parfois pour boire quelques gorgées d'eau.

13 juin. Le chien qui reçoit du sérum est très malade, il ne peut plus se tenir debout et présente une respiration assez irrégulière. On lui fait une seule injection de sérum de 7 cent. cubes. Dans la soirée il est agonisant et meurt vers les 10 heures du soir. L'autopsie n'a rien présenté de particulier. Le chien témoin A, qui seul a survécu jusqu'à présent, est à peu près dans le même état, par moments il présente quelques tremblements et se déplace avec beaucoup de peine.

14 juin. Le chien A est sur le flanc, sa respiration est irrégulière; on ne peut pas le faire tenir sur ses pattes, il meurt vers 2 h. 1/2 de l'après-midi. A l'autopsie, faite immédiatement, nous trouvons quelques traces de péritonite, la plaie du côté droit est injectée.

Voici les températures des trois chiens qui font partie de notre expérience :

		Chien A.	Chien C.	Chien D.
10 juin.	8 heures matin.	38°,4	38°,7	38°,9
	7 heures soir.	38°	38°,5	38°,7
11 juin.	7 h. 1/2 matin.	37°,9	38°,7	38°
	6 heures soir.	37°,9	38°,6	37°,8
12 juin.	7 h. 1/2 matin.	38°	38°,7	37°,5
	6 heures soir.	37°,9	»	37 ,7
13 juin.	8 heures matin.	37 ,6	»	37 ,9
	5 h. 1/2 soir.	37 ,8	»	37 ,8
14 juin.	8 heures matin.	37 ,9	»	»

En somme, le chien A, qui n'a pas reçu de sérum, est mort 124 heures après la néphrectomie, tandis que les animaux qui recevaient du sérum sont morts, l'un, C, 70 heures, l'autre, D, 108 heures après l'opération.

Les résultats de nos cinq expériences étaient si uniformes, si concordants, que nous n'avons pas cru nécessaire de multiplier les essais. Le fait brut est, par lui-même, suffisamment net pour qu'il soit inutile de revenir sur les détails. Il est bien évident que les accidents et les troubles consécutifs à la néphrectomie double ne sont ni retardés ni diminués par des injections de sérum de la veine rénale; bien au contraire, dans tous nos essais, nous avons vu, et le fait s'est répété trop souvent pour qu'il y ait simple coïncidence, les chiens aux-

quels on pratiquait des injections être plus rapidement malades et mourir plus tôt que les témoins qui ne recevaient rien.

Sommes-nous autorisés à tirer de ces faits des conclusions relatives à la théorie de la sécrétion interne du rein? Nos expériences semblent en contradiction avec celles de nos prédécesseurs. Mais il est bon de faire remarquer toutefois que Brown-Séquard et Ajello et Parascandalo ont opéré avec de l'extrait complet de rein. Les expériences de ces auteurs ne sont donc pas absolument et de tous points comparables aux nôtres. De leur côté Meyer et Vitzou ont opéré avec du sang défibriné de la veine rénale. Nous avons déjà présenté les observations que suggèrent les expériences de Meyer. Une seule a été faite avec du sang de la veine rénale et elle porte seulement sur la modification du phénomène respiratoire de Cheyne-Stokes, ce qui semble insuffisant. Celles de Vitzou sont nombreuses et ont eu pour but d'enrayer l'urémie produite par la néphrectomie double tout comme les nôtres.

Nos expériences ont donc été identiques, avec cette seule différence que Vitzou employait le sang défibriné, et nous le sérum de la veine rénale. Cette différence suffit-elle à expliquer la discordance de nos résultats? On sait que les sérums thérapeutiques antitoxiques contiennent à eux seuls les éléments antitoxiques du sang immunisé. Il est rationnel de supposer qu'il en est de même pour les produits d'une sécrétion interne regardée comme antitoxique. Mais c'est là, évidemment, une supposition, et il y aurait des recherches complémentaires à faire à ce sujet.

Nos expériences aboutissent, il est vrai, à des résultats différents de ceux obtenus par les expériences antérieures, mais elles ne sont pas de tous points comparables à celles-ci, puisqu'elles ont été faites avec des produits différents. Jusqu'ici tous les auteurs semblent considérer comme équivalents les produits différents employés en thérapeutique : extrait aqueux ou glycériné, frais ou sec, ancien ou récent, sang défibriné, sérum de la veine rénale. C'est probablement là une généralisation trop hâtive et, comme le font

remarquer Gilbert et Carnot[1], on peut considérer dans le rein, comme dans les autres glandes, deux sortes d'actions glandulaires. Ou bien la glande n'agit qu'à l'état vivant. Ou bien ses propriétés peuvent se transmettre aux extraits. C'est ainsi que la synthèse de l'acide hippurique au moyen du glycocolle et de l'acide benzoïque, synthèse réalisée par le rein vivant, est impossible à réaliser avec le rein mort ou l'extrait rénal. Les extraits diffèrent comme composition du sang ou du sérum sanguin de la veine rénale et, peut-être, certains produits qui existent dans le sang n'existent-ils pas dans le sérum séparé de celui-ci.

Quant aux faits cliniques, cas d'anuries persistantes sans urémie et traitement parfois favorable de l'organothérapie rénale, il est certain qu'ils subsistent avec toute leur valeur.

Pouvons-nous faire des hypothèses pour expliquer la divergence apparente entre ces cas et les résultats de nos expériences ? Évidemment oui, mais ce ne seront, bien entendu, que des hypothèses et rien de plus.

Et d'abord comment agissent, d'après les auteurs cités, les injections de suc, ou de sang, ou de sérum rénal? Ont-elles une action sur l'organisme en général ou sur le rein lui-même? Si l'on admet l'action sur l'organisme en général, la suppléance artificielle d'une fonction supprimée, il est bien évident que l'action favorable momentanée devrait être la même, que le rein existe ou n'existe pas. C'est ce que l'on semble admettre dans le traitement du myxœdème par les extraits thyroïdiens, puisqu'il faut continuer pour ainsi dire indéfiniment l'emploi du traitement. Encore, dans ces cas, faudrait-il prouver l'absence de tout fragment ou rudiment de corps thyroïde. Pour le rein il ne semble pas qu'une opinion aussi radicale ait été soutenue du moins par tous les auteurs.

Dieulafoy parle d'une action favorable exercée sur le rein dont la fonction de diurèse est favorisée. Turbure avance l'hypothèse que l'injection de sang veineux rénal apporte des antitoxines qui libèrent le rein d'une action inhibitrice

1. Gilbert et Carnot, L'opothérapie, Paris, 1898.

exercée par des toxines que la sécrétion interne ne neutralise plus. Concetti, enfin, se demande s'il ne faut pas admettre la théorie de Hammond, qui admet que les injections de néphrine fournissent au rein un excitant physiologique, des éléments de nutrition spéciaux à l'organe et mieux appropriés. M. Teissier, enfin, admet que les injections de néphrine favorisent les oxydations générales, mais peuvent agir ainsi sur le rein lui-même en excitant ses fonctions de sécrétion interne. Gilbert et Carnot montrent que si certains extraits glandulaires reproduisent *in vitro*, chimiquement, l'action glandulaire (suc gastrique et pancréatique), il en est d'autres qui, inactifs *in vitro*, sont actifs seulement *in vivo;* ils ont besoin pour agir de l'intermédiaire d'une cellule vivante. C'est ainsi que la bile excite la sécrétion biliaire.

Si l'on se range à ces idées, on voit que les injections de produit rénal n'agiraient qu'autant qu'elles trouveraient devant elles non un organisme privé de rein, mais des reins encore plus ou moins sains, sur lesquels elles seraient capables d'agir d'une manière favorable.

Ceci est pour nous montrer que, même en clinique, les résultats thérapeutiques étant admis, la question peut s'envisager de plusieurs façons. Nous tenons seulement à faire ressortir la part de l'hypothèse dans les interprétations.

En clinique comme en physiologie expérimentale, la question de la sécrétion interne du rein n'est donc pas résolue. C'est une question encore à l'étude, et notre contribution expérimentale n'a pour but que de montrer que, peut-être, devons-nous nous garder des généralisations encore trop hâtives à ce sujet.

BIBLIOGRAPHIE

Brown-Séquard, *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 1889; 3 juin 1892. Sur les effets de l'injection de suc organique extrait des reins. (*Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, 1892).

Meyer, Faits relatifs à la sécrétion interne des reins (*Arch. de Phys.*, 1894); Contribution à l'étude de la pathogénie de l'urémie (*Arch. de Phys.*, 1893).

AJELLO et PARASCANDALO, Contributo sperimentale alla pathogenesi dell uremia (*lo Sperimentale*, anno 49, Sezione biologica, fasc. IV).

MERKLEN, Étude sur l'anurie (*Thèse de Paris*, 1881).

FOWLER, *Medical Record*, New-York, 13 mai 1893, p. 600.

FÉRÉOL, *Bulletins et Mémoires de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1890, n° 4, p. 98.

VIVENZA, Ricerche su la funzione ematolitica del rene normale et patologico (*lo Sperimentale*, t. XLVII, 1893); Critique par GLEY. Quelques observations nouvelles concernant la physiologie des glandes (*Arch. de Phys.*, janv. 1894).

J. B. BRADFORD, The results following partial nephrectomy and the influence of the kydney on metabolism (*The Journal of Physiology*, 1898-99).

M. LEWANDOWSKY, Zur Frage der inneren Secretion von Nebenniere und Niere (*Zeitschr. f. kl. Med.*, Bd. XXXVII, 535-546, 1899).

H. FRENKEL, *Les fonctions rénales*. Paris, 1898.

GONIN, *Lyon Médical*, nov. 1894.

TURBURE, Accès urémiques traités par le sang de veine rénale défibriné. *Spitalul* [l'Hôpital], n° 25; 15-31 déc. 1896, Bucarest).

CONCETTI, l'Organo-terapia nelle nefriti della infanzia (*Bolletino della reale Accademia medica di Roma*, anno XXIV, fascicolo I, 1898).

COMBES, Contribution à l'étude de la pharmacologie de l'organothérapie (*Revue médicale de la Suisse romande*, août 1896).

LE GUELINEL DE LIGNEROLLES, Des injections de sérum de la veine rénale dans le traitement de l'urémie (*Thèse de Lyon*, 1898).

DIEULAFOY, *Soc. médicale des Hôpitaux*, 14 octobre 1892.

TEISSIER et FRENKEL, Communication à la *Société nationale de médecine de Lyon*, 16 avril 1894 (*Province médicale*, 21 avril 1894). Effets physiologiques des injections sous-cutanées d'extrait rénal (Méthode de Brown-Séquard, *Arch. de Phys.*, 1898.

JACQUET, Des effets de l'extrait de rein (néphrine) dans le traitement de l'insuffisance rénale (*Thèse de Lyon*, 1897).

DONOVAN, *British med. Journal*, 1895.

CHIPEROWITCH (de Saint-Pétersbourg), *Gazette de Botkine* (n° 41 à 45), 1896.

MORI, Sull'uso terapeutico del succo renale per inezioni (*la Clinica medica italiana*, février 1898).

GILBERT et CARNOT, *l'Opothérapie* (traitement de certaines maladies par extraits d'organes animaux). *Bibliothèque Critzmann*, Paris, 1898.

TIGERSTEDT und P. BERGMANN, Niere und Kreislauf (*Skandinav. Arch. für Physiologie*, 1898, S. 223).

OLIVER, The action of animal extracts on the peripheral vessels (*Journ. of Physiology*, vol. XXI, p. 22).

II

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES INFECTIONS

PRODUITES CHEZ L'HOMME

PAR LE MICROCOCCUS TETRAGENUS SEPTICUS

(Un cas mortel de septicémie d'allure cholériforme avec entéro-colite et péritonite suppurées aiguës, bronchite suppurée et broncho-pneumonie.)

RECHERCHES SUR L'HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE DE LA BRONCHITE ET DE LA BRONCHO-PNEUMONIE A TÉTRAGÈNES

PAR

F.-J. BOSC

Professeur agrégé, Chargé du cours d'anatomie pathologique
à l'Université de Montpellier.

(PLANCHE II.)

Le tétragène vit assez fréquemment à l'état de saprophyte dans la cavité buccale de l'homme normal. On savait depuis déjà longtemps qu'il pouvait envahir les voies respiratoires; Koch, Gaffky, Vignal l'avaient trouvé sur la paroi des cavernes tuberculeuses, et Klebs, dans la trachée, au niveau de lésions produites par la variole. Mais il était difficile, dans ces cas, d'aprécier le rôle de ce micro-organisme, de savoir quels effets pouvaient lui être attribués dans son association avec le bacille de Koch et d'autres bactéries pyogènes.

Diverses publications parues dans ces dernières années nous ont montré que le tétragène pouvait devenir nettement pathogène pour l'homme, acquérir une virulence considérable et créer par lui-même, et plus souvent qu'on ne l'avait

pensé, des infections graves. Il peut envahir le tube digestif, les voies respiratoires, pénétrer en un point quelconque de l'organisme et donner lieu à une véritable septicémie.

Chauffard et Ramond ont publié les deux premiers cas de *septicémie tétragénique* débutant et évoluant comme une infection aiguë des plus graves ; Achard et Castaigne en ont publié un autre cas présentant des localisations multiples. Un malade de Faisans et Le Damany présenta également le tableau d'une septicémie sévère avec tétragène dans les crachats et dans le sang; mais l'existence d'une tuberculose avancée diminue l'importance de l'observation. Le cas récent de Pane est des plus typiques, avec localisation du côté du péritoine.

Un des premiers cas dans lequel le tétragène soit demeuré, semble-t-il, localisé à un organe sans envahir toute l'économie a été publié par Déléarde, et se rapporte à une bronchite suppurée avec broncho-pneumonie. Carrière, peu de temps après, en rapportait une nouvelle observation avec localisation au thorax; la bronchite suppurée qui marqua le début se propagea aux petites bronches : il se fit de la congestion pulmonaire, puis une pleurésie purulente, sans septicémie proprement dite.

L'observation qui va suivre et qui représente notre appoint personnel constitue un fait nouveau d'infection grave généralisée due à une espèce bien déterminée de tétragène, le *M. tetragenus septicus* (Boutron)[1]. Il ne fut pas fait d'examen bactériologique du sang dans le cours de la maladie, mais l'intensité des symptômes, la diffusion et la profondeur des lésions nous permettent de penser qu'il s'agissait bien d'une véritable septicémie.

En dehors de la mise en lumière d'une nouvelle localisation possible de l'infection à tétragène (entéro-colite suppurée avec péritonite par propagation), et d'une tentative de symptomatologie générale, nous nous sommes tout particulièrement attaché à étudier les caractères des lésions déter-

1. Ce même tétragène isolé en cultures pures et très virulent fit l'objet de recherches experimentales des plus intéressantes sur la formation et la constitution des abcès, de la part de MM. Kiener et Duclert (*Arch. de Méd. exp.*).

minées par le tétragène au niveau des bronches et du parenchyme pulmonaire (bronchite et broncho-pneumonie).

OBSERVATION. — *Maladie infectieuse cholériforme due au* M. tetragenus septicus. *Entéro-colite, péritonite suppurée du petit bassin; bronchite suppurée et broncho-pneumonie.*

R..., Gustave, 21 ans, entre à l'hôpital le 9 janvier 1892, dans le service de M. le professeur Grasset.

Antécédents héréditaires. — Mère morte tuberculeuse à 31 ans.

Antécédents personnels. — Habitudes alcooliques dès sa première jeunesse; séjour au Tonkin où il boit beaucoup, et prend une dysenterie légère. Fièvre typhoïde à la fin de l'année 1888, avec rechute; après guérison, il va travailler en Camargue et contracte des fièvres intermittentes à type tierce. En décembre 1890 attaque de rhumatisme articulaire aigu généralisé.

Le 3 novembre 1891 il entre pour la première fois à l'hôpital suburbain de Montpellier pour un rhumatisme musculaire intense et très douloureux, surtout localisé au niveau des cuisses. On constate en outre une anémie assez prononcée et une légère diminution de la sonorité au niveau des deux sommets et de la base gauche, en arrière.

Le malade qui était sorti guéri entre une seconde fois le 2 décembre 1892. Pendant l'année qui s'est écoulée, entre les rentrées, il a mené une vie précaire et a été enfermé à la maison d'arrêt pour abus de confiance.

État général. — *2 décembre.* — Le malade est un jeune homme de taille moyenne, bien musclé et très vigoureux. Il existe en ce moment une constitution médicale très mauvaise; une grippe très grave sévit en particulier et surtout dans les milieux fermés comme les prisons.

Il a été pris à la maison d'arrêt de phénomènes cholériformes très rapidement graves. A son entrée, face cyanosée, nez pincé et refroidi, yeux hagards, cernés, excavés, dyspnée violente, vomissements continuels, refroidissement des membres. Le malade abattu, très oppressé, essaie de se dresser de temps à autre avec une physionomie effrayée et crie qu'on ne le laisse pas mourir.

Douleurs vives dans les deux fosses iliaques, plus prononcées dans la région du cæcum. La moindre pression sur la paroi abdominale légèrement tendue lui arrache des cris. Les vomissements sont interrompus par des accès de dyspnée et des hoquets violents. Diarrhée. Anurie.

3 décembre. — Même état avec persistance des vomissements liquides, acides, incolores.

Du 3 au 10 décembre. — L'état précédent persiste légèrement atténué. Le 10, on constate dans les matières vomies 7 grammes d'urée par litre. Les urines sont très rares; il a uriné 200 cent. cubes en 3 jours, avec une très faible quantité d'urée par litre. Albumine, 0 gr. 50 pour

1 litre d'urine, en partie rétractile, en partie non rétractile. Les bruits du cœur sont très faibles, le pouls difficilement perceptible. On note à l'auscultation l'existence de râles volumineux et de rhoncus disséminés dans toute la poitrine; râles sous-crépitants fins au niveau des bases avec foyers disséminés de broncho-pneumonie.

Les crachats abondants sont grisâtres ou jaune grisâtre, épais, purulents. Les vomissements sont moins intenses et moins fréquents, mais la dyspnée est toujours très prononcée; diarrhée. Le refroidissement des extrémités et l'aspect chölériforme se sont atténués et la maladie évolue sans fièvre malgré les grosses lésions pulmonaires. On n'a constaté qu'un seul jour une température de 38°,5, entre deux intervalles de mieux pendant lequel le malade avait présenté une respiration un peu plus facile.

Mais au commencement de janvier l'état s'aggrave de nouveau, la dyspnée redevient intense, et le malade meurt en état de collapsus et en hypothermie le 16 janvier 1892, au matin.

Autopsie. — L'aspect extérieur du cadavre ne présente rien de particulier.

A l'ouverture du corps on remarque que les muscles sont rouges et secs, comme dans le choléra.

Cavité abdominale. — Sécheresse du péritoine avec enduit visqueux sur les anses intestinales. Couleur livide de la moitié sous-ombilicale de la masse intestinale qui est recouverte par l'épiploon tendu et adhérent par son bord libre au pourtour du petit bassin. En détachant l'épiploon, on remarque qu'il est hyperémié et un peu louche mais sec. Au-dessous, on voit les anses intestinales, de petit calibre et de couleur rouge sombre, faiblement agglutinées entre elles. En les déplaçant, on rencontre çà et là des dépôts fibrineux qui établissent l'adhérence ou bien de petites cavités pleines d'un liquide puriforme et circonscrites par de la fibrine. L'une d'elles est située au niveau de la paroi postéro-interne du cæcum et renferme un pus blanc grisâtre, très visqueux. De petits abcès existent dans le petit bassin sur le trajet du rectum et sur la paroi de la vessie. Après avoir déroulé l'intestin, on ne constate aucun perforation.

L'intestin n'est d'ailleurs pas ramolli et ne se rompt pas sous la forte pression de l'eau du robinet. La surface interne montre, au niveau du rectum, une muqueuse fortement hyperémiée, sombre, tapissée d'une couche de pus ayant les mêmes caractères que celui des abcès. Cet aspect s'observe jusque vers le milieu de l'S iliaque. En remontant vers le cæcum, l'hyperémie diminue et l'intestin renferme des matières fécales molles, jaunâtres, adhérant fortement à la muqueuse. Au niveau du cæcum, la phlogose paraît de nouveau un peu plus forte.

L'intestin grêle est violemment hyperémié depuis la valvule iléo-cæcale jusqu'à 2 mètres au-dessus, sans ulcérations, sans psorentérie, sans tuméfaction des plaques de Peyer. La partie supérieure de

l'intestin grêle et de l'estomac ne présente qu'un léger état de congestion.

Le mésentère, dans toute la partie qui correspond à l'entérite, est un peu épaissi, de consistance augmentée et fortement hypérémié. Les ganglions qu'il renferme sont petits, mais de couleur rouge sombre et ramollis. Çà et là, à la surface du mésentère, se voient de petits abcès conglomérés qui donnaient, à un premier examen, l'impression d'amas tuberculeux.

La *vessie* est contractée, vide. Elle ne renferme en effet que 10 cent. cubes d'un liquide trouble. Sa muqueuse est fortement hyperémiée et ne présente pas d'ulcérations.

Les *reins* sont volumieux; ils pèsent 200 grammes chacun. Ils sont lisses, de couleur rouge sombre. A l'incision, substance corticale et colonnes de Bertin tuméfiées, gris rougeâtre; pyramides rouge sombre.

La *rate* tuméfiée pèse 240 grammes. Tissu ferme, très noir, laissant voir les corpuscules de Malpighi plus apparents qu'à l'état normal.

Le *foie* pèse 1850 grammes; il est volumineux, distendu, rouge sombre, très congestionné.

Les *poumons* sont très augmentés de volume et pesants. Les lobes supérieurs sont uniformément emphysémateux et comme insufflés sans trace de lésion tuberculeuse. Les lobes inférieurs très hyperémiés présentent une alternance de portions emphysémateuses et de portions compactes. A la coupe, on voit que tout l'arbre bronchique, jusqu'à l'origine de la bronche principale, est rempli et distendu par du pus crémeux. Le parenchyme est parsemé de lobules hépatisés, en partie ramollis; on y voit aussi des noyaux apoplectiques, rouge sombre.

Dans les vaisseaux sanguins, çà et là, on trouve des thrombus, mi-partie cruoriques, mi-partie fibrineux, ramifiés.

Il n'existe pas de pleurésie. Cœur et péricarde sains.

Le cerveau n'a pas été examiné.

EXAMEN MISCROSCOPIQUE

I. Étude bactériologique. — A. *Examen des exsudats.* — *a)* L'examen direct du *pus bronchique* fait sur plaques séchées et colorées montre une énorme quantité de tétragènes. On peut considérer que le tétragène existait dans l'arbre bronchique à l'état de pureté, car on n'a pu trouver que quelques formes diplococciques mélangées et probablement s'agissait-il d'une forme de reproduction de la tétrade.

b) L'examen après frottis sur lames de portions hépatisées a montré la même abondance de tétragènes.

c) Le pus du petit bassin étalé sur lames et coloré renferme exclusivement du tétragène.

d) Le pus intestinal renfermait un nombre énorme de tétragènes encapsulés.

B. *Ensemencement.* — Le *pus bronchique* ensemencé, en stries, sur agar, a donné au bout de 48 heures une traînée proéminente, large, luisante, d'aspect humide, blanc grisâtre. Au cinquième jour est apparue une colonie de *Staphylococcus aureus.*

L'*ensemencement du poumon* (points hépatisés) a été fait sur quatre tubes d'agar et en stries.

Au bout de 48 heures, deux tubes avaient donné des cultures identiques à celles du pus bronchique; les deux autres s'étaient développés plus rapidement sous forme d'une large nappe humide, grisâtre.

La *rate*, le *rein* et le *foie* ont été ensemencés, mais les milieux de culture sont demeurés stériles.

Le *pus de la cavité abdominale* ensemencé sur plusieurs tubes d'agar a donné de vastes cultures grisâtres, couvrant rapidement toute la surface du milieu, visqueuses, et un abondant dépôt blanc grisâtre, épais, dans le fond du tube.

L'étude complète de ces diverses cultures a permis de conclure que l'on était en présence du *Micrococcus tetragenus septicus* à l'état de pureté.

II. Étude histologique. — Après fixation de fragments de poumon dans le sublimé, des coupes larges ont été colorées au carmin de Orth, à l'hématoxyline éosine, au Gram-Weigert précédé d'une coloration à l'éosine ou au carmin.

Lorsqu'on regarde directement les préparations à l'œil nu, par transparence, l'on voit des parties opaques qui forment un manchon plus ou moins épais appliqué directement contre la bronche centrale du lobule, ou qui, en continuité avec ce manchon ou plus ou moins éloignées de lui, constituent des nodules centrés par une division bronchique intralobulaire. La bronche centrale est fortement dilatée; sa lumière atteint 1 millimètre, 1 mm. 5 et même 2 millimètres de diamètre.

A un faible grossissement, la surface de la bronche centrale est irrégulière, d'aspect ulcéreux; elle est recouverte de muco-pus, de débris granuleux inégaux parfois décollés (fig. 1, *p*). Tout le chorion de la muqueuse a été détruit par la suppuration bronchique; la tunique musculaire a disparu en de nombreux endroits, et il n'en persiste que des débris dont les fibres sont plus ou moins dissociées par les leucocytes (fig. 1, *m*, *m*). Un manchon de tissu pulmonaire hépatisé s'applique directement sur les restes du tissu conjonctif péribronchique infiltré de globules blancs et dissocié par l'hémorrhagie (fig. 1, *h*, *h*). Les alvéoles aplatis, déformés par l'hémorrhagie et les dilatations vasculaires intenses sont remplis par un exsudat fibrineux épais, le plus souvent rétracté de la paroi (fig. 1, *af*, *af*). A cette zone, d'ailleurs assez peu étendue, fait suite une zone plus large d'alvéolite desquamative hémorrhagique.

Dans les coupes qui portent sur la partie moyenne du lobule on

trouve un ou plusieurs nodules placés à la périphérie du précédent et centrés par une bronche intralobulaire (fig. 1).

La bronche intralobulaire dilatée est remplie de pus (fig. 1, *bi*); ses parois sont détruites par un processus de dégénérescence colliquative précédé d'infiltration leucocytique; la couche musculaire est dissociée et a presque complètement disparu (fig. 1, *pb*). Le pus a envahi

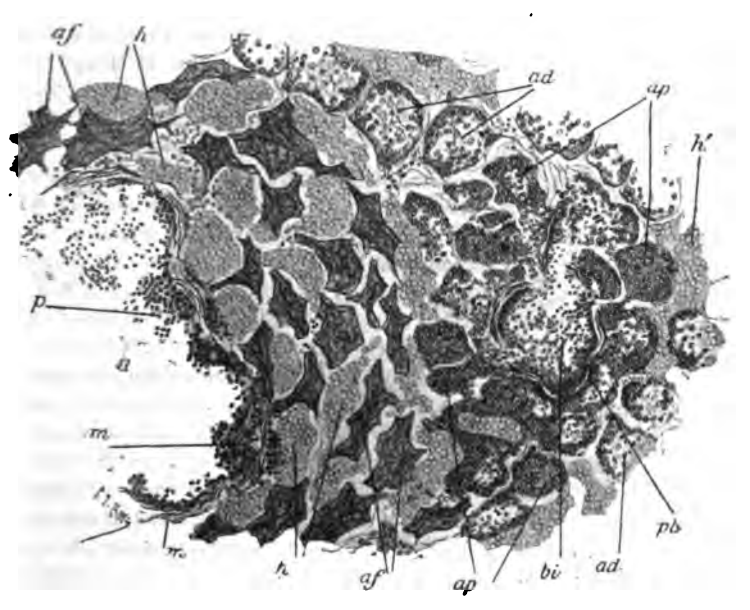


Fig. 1. — Noyau de broncho-pneumonie constitué par une zone d'hépatisation entourant la bronche centrale du lobule et par un foyer d'alvéolite suppurée d'emblée autour d'une bronche intra-lobulaire.

a) Cavité dilatée de la bronche centrale du lobule; *p*) amas purulents recouvrant les parois ulcérées de cette bronche; *m*) fibres musculaires dissociées par l'infiltration leucocytique; *af*) alvéoles remplis par un exsudat fibrineux épais et constituant une zone d'hépatisation autour de la bronche centrale; *h. h*) hémorrhagie inter-alvéolaire; *bi*) bronche intra-lobulaire remplie de pus, dilatée, à parois détruites jusqu'à la couche musculaire (*pb*) par la dégénérescence colliquative; *ap*, *ap*) alvéoles remplis et dilatés par les leucocytes et des tétragènes libres (alvéolite suppurée); *ad*, *ad*) alvéoles présentant les lésions de l'alvéolite desquamative, avec quelques filaments de fibrine et de nombreux globules rouges et blancs.

plus ou moins le tissu conjonctif péribronchique, de sorte qu'on est en présence d'un abcès bronchique avec suppuration péribronchique d'intensité variable. Les alvéoles qui dépendent des divisions bronchiques intralobulaires peuvent présenter des lésions de deux ordres :

1° Dans les cas les plus nombreux, la bronche suppurée est entourée d'un foyer d'hépatisation (alvéolite exsudative fibrineuse) et d'une zone

de pneumonie catarrhale hémorrhagique qui va se confondre avec celle qui entoure les foyers voisins.

2° L'abcès bronchique est en communication avec un noyau opaque qui n'a plus, dans les préparations colorées par l'éosine ou le Weigert, l'aspect typique des parties hépatisées, mais se présente comme formé par des alvéoles distendus, tassés les uns contre les autres et sans intermédiaire des foyers hémorrhagiques décrits dans la forme précédente. Ces alvéoles ont un aspect granuleux comme s'ils étaient distendus par des globules blancs. Il semble donc que la suppuration bronchique se soit propagée aux alvéoles pour former un abcès broncho-alvéolaire. La périphérie est entourée d'énormes vaisseaux et d'une congestion alvéolaire intense.

A un fort grossissement. — A. *Bronche centrale du lobule suppurée avec noyau d'hépatisation péribronchique* (pl. II, fig. 2). — La lumière de la bronche renferme au centre des amas constitués par des globules de pus vacuolisés ou en voie de désagrégation et par des nappes de granulations irrégulières mêlées de fragments de chromatine (pl. fig. 2, *b, b*). Ces amas granuleux se continuent avec des masses irrégulières de globules de pus (pl. II, fig. 2, *c*) qui tapissent une surface bronchique anfractueuse. Cet aspect est en rapport avec l'infiltration de couches de la paroi par les leucocytes, la dissociation et la destruction de leurs éléments constitutifs. Dans les bronches les moins atteintes on peut trouver en quelques rares points des débris de cellules épithéliales; le plus souvent tout le chorion a subi la dégénérescence colliquative et la musculaire est dissociée ou détruite. Le tissu conjonctif péribronchique (pl. II, fig. 2, *ee*) est infiltré de leucocytes isolés (*m, m*) ou en amas (*s*) et distendu par d'énormes vaisseaux (*v, v*). Ordinairement ce tissu est dissocié par de larges placards hémorrhagiques (*h, h*) qui se continuent dans les espaces interalvéolaires de la zone d'hépatisation.

Les alvéoles les plus rapprochés du tissu péribronchique sont remplis par un exsudat fibrineux; la coloration par l'éosine ou par la méthode de Weigert met bien en lumière le réseau fibrineux à mailles serrées identique à celui de la pneumonie à pneumocoques. Les parois alvéolaires sont desquamées et on trouve dans les mailles de fibrine des globules blancs, chargés de tétragènes, des globules rouges et des débris de cellules épithéliales.

Cette zone d'hépatisation est peu étendue; elle est entourée par des alvéoles qui présentent les lésions typiques de la pneumonie catarrhale mais avec quelques particularités. Les dilatations vasculaires et les hémorrhagies sont très marquées autour des alvéoles, et la cavité alvéolaire est elle-même envahie par une grande quantité de globules rouges. La paroi des alvéoles porte un certain nombre de cellules épithéliales hypertrophiées (pl. II, fig. 3, *c, c*), mais la plupart des cellules sont desquamées, vacuolisées et distendues par de nombreux tétragènes (pl. II, fig. 3, *ct, ct*). Les leucocytes sont très abondants dans

les alvéoles (pl. II, fig. 3, *l, l*) et le plus souvent chargés de tétragènes (*lt, lt*). Entre ces divers éléments courent quelques filaments délicats de fibrine (pl. II, fig. 3, *f, f*). On est donc en présence d'une *alvéolite desquamative hémorrhagique et leucocytique légèrement fibrineuse*.

B. *Nodules péribronchiques intralobulaires*. — L'examen à un faible grossissement nous a déjà permis de voir qu'il existe des nodules de broncho-pneumonie développés autour des bronches intralobulaires et constitués par une hépatisation franche ou par une suppuration broncho-alvéolaire.

a) Dans le premier cas (pl. II, fig. 1), la bronche intralobulaire est dilatée par un bloc de pus, granuleux au centre et formé sur les bords par des leucocytes plus ou moins dégénérés (pl. II, fig. 1, *a*). La paroi se continue sans limites précises avec le bouchon purulent (*b, b*); le tissu musculaire a disparu et le tissu conjonctif péribronchique est infiltré et dissocié par les leucocytes au même titre que la membrane pyogénique d'un abcès. En certains points, cette infiltration va jusqu'à la dégénérescence colliquative et marque le début d'un abcès péribronchique (pl. II, fig. 1, *c, d*). Les alvéoles qui entourent la bronche, enserrés dans l'hémorrhagie interstitielle ou de gros vaisseaux (*h, h, v, v*), sont remplis par un bloc épais de fibrine (pl. II, fig. 1, *e, e, e*). La paroi alvéolaire est desquamée et libre, par rétraction de l'exsudat; dans les mailles du réticulum fibrineux on trouve des globules blancs, des globules rouges et des débris de cellules épithéliales. Cette zone d'hépatisation se présente autour de la bronche avec une épaisseur très irrégulière, tantôt limitée à une seule rangée d'alvéoles, tantôt épaisse de 5 à 6 de ces rangées (pl. II, fig. 1). Autour de cette partie hépatisée ou entremêlées aux alvéoles fibrineux, on trouve des lésions de pneumonie catarrhale. Certains alvéoles renferment même une quantité de globules blancs assez grande pour constituer une alvéolite suppurée (pl. II, fig. 1, *m, m*).

b) Dans le second cas, le nodule péribronchique se présente sous la forme d'un abcès broncho-alvéolaire (fig. 1).

A un fort grossissement, la bronche intralobulaire dilatée est remplie de globules de pus chargés de tétragènes. Les leucocytes infiltrent en nappe épaisse la couche musculaire et le tissu conjonctif péribronchique. Tous les alvéoles qui dépendent de la bronche sont distendus par des leucocytes tassés les uns contre les autres; ils forment ainsi des masses irrégulièrement arrondies qui étranglent les parois, celles-ci demeurant parfaitement distinctes. Les vaisseaux sont également comprimés, mais à la périphérie du nodule ils reparaissent très dilatés.

Ces alvéoles remplis de pus ne renferment pas de fibrine ou seulement quelques fibrilles délicates.

On est donc bien en présence d'un abcès broncho-alvéolaire, mais les caractères histologiques que nous venons d'énumérer nous amènent à penser qu'il ne s'agit pas d'une fonte purulente consécutive au stade

d'hépatisation; nous sommes en présence d'un noyau de *broncho-pneumonie purulente d'emblée.*

Les alvéoles bien limités renferment en effet des leucocytes nettement conservés et très peu de fibrine, non désagrégée, sous forme de fins filaments; la masse de pus est en outre formée, en dehors des leucocytes, par de nombreux tétragènes libres à large capsule.

La *recherche des micro-organismes* a été faite sur de nombreuses préparations colorées par le violet de gentiane, le bleu de Löfller, la thionine, la méthode de Gram-Weigert.

Le pus qui remplit la lumière de la bronche centrale présente des tétragènes libres, mais ceux-ci sont ordinairement inclus dans les leucocytes en masses compactes (pl. II, fig. 2, *d, d, d*). On constate jusqu'à 5, 6, 10 tétragènes dans un même élément sous forme de tétrades accolées et de volume très variable. Les leucocytes qui infiltrent le tissu conjonctif péribronchique sont très souvent chargés de tétragènes (pl. II, fig. 2); les leucocytes situés dans les placards hémorrhagiques et les vaisseaux dilatés peuvent également en contenir.

Dans les alvéoles de la zone d'hépatisation les tétragènes sont libres ou enfermés dans les leucocytes. Au niveau de la zone d'alvéolite desquamative hémorrhagique et leucocytique les tétragènes sont abondants, enfermés surtout dans les leucocytes (pl. II, fig. 3, *lt, lt*) et dans les cellules épithéliales alvéolaires desquamées et vacuolisées (pl. II, fig. 3, *ct, ct*).

Le nombre des tétragènes est également considérable dans le pus des bronches intralobulaires, de même que dans les alvéoles hépatisés qui les entourent. Ils sont encore plus abondants dans les noyaux de broncho-pneumonie purulente d'emblée, soit libres, soit dans les leucocytes.

Des recherches attentives nous ont convaincu que le tétragène était le seul micro-organisme existant dans les coupes et par suite le seul dont l'action puisse être invoquée dans la production des lésions que nous avons décrites.

Les méthodes ordinaires ne nous ont pas permis de trouver de colonies de staphylocoques, certains développements tardifs dans une seule de nos cultures sur agar pouvant laisser penser à sa présence dans les lésions.

Il n'est pas étonnant d'ailleurs que l'ensemencement d'un pus bronchique permette le développement d'une colonie isolée de staphylocoque.

Dans les coupes traitées par la méthode de Gram nous n'avons découvert, en aucun point, le pneumocoque de Talamon-Frænkel.

L'observation qui précède a été écrite avec assez de détails pour que nous puissions nous dispenser de longs

commentaires. Elle confirme ce que nous disions en débutant, à savoir que le tétragène pouvait non seulement devenir pathogène pour l'homme mais déterminer une symptomatologie et des lésions comparables à celles des infections les plus graves.

Il existait chez notre malade une bronchite suppurée et une broncho-pneumonie à noyaux disséminés, et une entérocolite purulente aiguë avec abcès péritonéaux. Les reins, la rate, les ganglions, présentaient les lésions caractéristiques des infections graves.

C'est bien pour la première fois que l'on voit le tétragène pulluler dans la cavité intestinale et y déterminer un processus inflammatoire d'une aussi grande intensité. Il est permis de supposer que l'entéro-colite a été consécutive à la déglutition des crachats purulents chargés de tétragène, et que cette localisation a été sans doute favorisée par l'existence antérieure d'une dysenterie légère. Mais comme nous manquons de renseignements précis sur les premiers jours de la maladie, nous ne pouvons formuler qu'une hypothèse à cet égard. La péritonite, surtout prononcée dans le petit bassin, doit être rangée parmi les péritonites par propagation, car des recherches attentives n'ont pas permis de découvrir la moindre trace de perforation intestinale.

1° *Étude des symptômes.* — Le début de la maladie a été brusque, dramatique. Il s'est marqué par des accidents cholériformes immédiatement graves : face cyanosée, nez pincé et froid, yeux excavés, dyspnée violente, vomissements continuels, refroidissement des extrémités, oligurie touchant à l'anurie avec albumine dans les urines, sensibilité très vive de l'abdomen qui est tendu, expectoration grisâtre et visqueuse très abondante. Malgré la violence des symptômes, la maladie traîne cependant en longueur ; elle contraste ainsi avec les autres infections microbiennes dont l'évolution, si l'on tient compte de l'intensité des symptômes, eût été bien plus rapide, et à tel point qu'elle déroute complètement le diagnostic clinique. Elle a toujours évolué sans fièvre, sauf un seul jour où l'on constata, dans l'ais-

selle, une température vespérale de 38°,5. Après plusieurs rémissions, l'état s'aggrava rapidement, et la mort survint dans le collapsus, en hypothermie.

Il y a donc, dans les symptômes et dans la marche de la maladie, des particularités assez frappantes pour que nous recherchions si elles doivent être mises sur le compte d'un mode de réaction particulière au malade ou de la localisation intestinale, ou bien si elles sont en rapport avec la nature même du processus infectieux.

Dans les deux cas de Chauffard et Ramond, le début est également dramatique : frissons, céphalée, nausées, fièvre élevée. Dans l'observation I il survient ensuite un état typhoïde avec fièvre, douleurs articulaires, arthrite suppurée et broncho-pneumonie. La mort arrive au 11e jour et au 10e dans l'observation II. Dans le cas de septicémie de Pane où il existe une simple localisation péritonéale (abcès péritonéal), on observe encore un début brusque par une fièvre vespérale assez élevée, une douleur vive dans le flanc gauche. Et cependant l'évolution de la maladie se fait très lentement, avec, de temps à autre, des températures de 39°; de l'albumine apparaît dans les urines, puis l'abcès se collecte, et une fois vidé la guérison se fait.

Même début brusque et dramatique dans l'observation de Deléarde : frissons violents, céphalée, points de côté, prostration, oppression, fièvre de 38°,5, expectoration grisâtre, gluante, non aérée, très abondante. L'évolution s'accomplit avec une lenteur qui frappe l'observateur; il semble que les signes stéthoscopiques ne veulent plus céder, la fièvre demeure modérée, ne dépassant pas le chiffre de 38°,5; puis l'expectoration devient de moins en moins abondante et le malade guérit.

Carrière note expressément l'existence d'une localisation thoracique sans septicémie. Après un début brusque par une fièvre vive, de l'oppression, de l'abattement, on constate une bronchite aiguë qui gagne les petites bronches et s'accompagne de crachats grisâtres, purulents, très abondants, puis il se produit de la congestion pulmonaire et enfin une pleurésie purulente. Encore ici, évolution très lente avec

rémissions longues coupées par des élévations thermiques; le malade s'affaisse de plus en plus, entre en état de prostration et meurt en hypothermie.

Dans l'observation d'Achard et Castaigne la lenteur d'évolution de la septicémie est encore plus frappante, puisqu'elle se prolonge au delà de 4 mois, malgré des foyers de suppuration au niveau des jambes, une pleurésie purulente intense, des abcès cutanés et de la broncho-pneumonie. Cette longue évolution se fait sans fièvre, sauf un seul jour; les lésions demeurent à peu près latentes, même lorsque la broncho-pneumonie survient, sauf que l'expectoration devient très abondante et caractéristique. Le malade meurt les traits pincés et dans le collapsus.

Toutes les observations, ou du moins la très grande majorité, montrent donc que le début se fait d'une façon brusque et, dramatique, à la façon de la grippe : frissons, céphalée, nausées, vomissements, douleurs, brisement général, dyspnée, fièvre. Puis survient souvent un état grave d'allure typhoïde ou cholériforme, avec des localisations diverses : bronchite, broncho-pneumonie, pleurésie purulente, péritonite suppurée, entéro-colite purulente, avec formation de pus ou d'exsudats caractéristiques; parfois l'état général ne s'aggrave que lentement, les lésions demeurant quasi latentes. La marche peut être rapide et se terminer par la mort avec fièvre (obs. I et II de Chauffard et Ramond); mais en général, la maladie évolue avec une lenteur qui est en opposition avec la gravité des symptômes, avec une fièvre modérée ou même sans fièvre, avec de longues rémissions coupées par des accès fébriles. Elle peut aboutir à la guérison ou bien les phénomènes s'aggravent, un affaissement de plus en plus marqué se produit, et le malade meurt dans le collapsus et en hypothermie.

L'expérimentation chez les animaux et, en particulier, les inoculations au cobaye d'un *M. tetragenus septicus* très virulent nous a donné [1] des résultats qui doivent être rapprochés des précédents et qui expliquent les différences que

1. Voir l'étude expérimentale que nous avons publiée dans ces *Archives* avec L. Galavielle (janvier 1899).

nous avons notées dans les symptômes et l'évolution du processus infectieux.

Quel que soit le mode de pénétration du tétragène dans l'organisme du cobaye, les phénomènes généraux sont toujours du même ordre.

L'inoculation de cultures très virulentes produit du malaise, de l'abattement, de l'hyperthermie, de l'oppression respiratoire; puis la température s'abaisse progressivement, les poils se hérissent, l'animal demeure immobile, roulé en boule; il survient de la cyanose, du refroidissement des extrémités, une hypothermie progressive et la mort dans le collapsus avec perte brusque de un quart à un tiers du poids du corps.

La période d'hyperthermie que nous avons trouvée dans plusieurs observations se manifeste donc également chez l'animal dans les infections graves; elle peut être de durée variable suivant la virulence du tétragène et le point d'inoculation.

Lorsque le cobaye a reçu des doses moins fortes de cultures de virulence moyenne ou faible, on peut voir se reproduire chez l'animal une évolution qui rappelle de très près celle que nous avons notée, dans le plus grand nombre de cas, chez l'homme. Au début on note de l'oppression, de l'abattement, une hyperthermie légère et passagère; la fièvre disparaît, en effet, ou demeure modérée, la maladie peut présenter des rémissions assez fortes, puis elle reprend avec violence, la température s'abaisse progressivement, l'animal s'affaisse et meurt en hypothermie.

Le pus et les exsudats présentaient toujours des caractères spéciaux : abondance, coloration grisâtre, viscosité. La symptomatologie générale est donc bien en rapport avec la nature même de l'infection.

Quelle part revient dans ce tableau général aux diverses localisations?

Il n'est pas toujours facile de le dire car ces localisations sont le plus souvent multiples.

Il est bien évident cependant que l'état cholériforme si

grave présenté par notre malade doit être mis en grande partie sur le compte de l'entéro-colite aiguë suppurée; que les nausées, les vomissements répétés, les hoquets, le ballonnement et la douleur vive de l'abdomen étaient dus à la péritonite suppurée; que la dyspnée intense était sous la dépendance de la bronchite et de la broncho-pneumonie.

a) De la *péritonite suppurée* du petit bassin de notre malade, due à une inflammation par propagation, on peut rapprocher le cas de Pane dans lequel la localisation était étroitement limitée au péritoine : nous retrouvons les mêmes douleurs vives, le ballonnement du ventre, les urines albumineuses avec des poussées fébriles; une ouverture de l'abcès volumineux amène une guérison rapide.

Au point de vue expérimental, si l'on inocule au cobaye des doses fortes de tétragène virulent dans la cavité péritonéale, l'animal est abattu, fait de la fièvre, s'affaisse, son ventre se ballonne et devient très douloureux à la pression, puis il se produit un état chlériforme qui aboutit à la mort en hypothermie. Des doses plus faibles reproduisent les mêmes accidents généraux, mais le ventre se ballonne progressivement, devient douloureux à la pression, le cobaye toutefois marchant bien dans sa cage; la fièvre est passagère et l'animal peut demeurer avec une température normale jusqu'au moment où les accidents se reproduisent et s'aggravent rapidement pour entraîner la mort dans le coma, en hypothermie.

b) La *localisation thoracique* est bien plus fréquente. Nous la trouvons non seulement chez notre malade mais dans les observations de Chauffard et Ramond, d'Achard et Castaigne, de Faisans et Le Damany, de Déléarde, de Carrière... Tout le système respiratoire peut être pris d'emblée ou du moins très rapidement, ou bien successivement, et l'on voit la bronchite purulente gagner les alvéoles puis la cavité pleurale (Carrière). La bronchite suppurée et la bronchopneumonie en sont les manifestations les plus fréquentes. L'intensité de la dyspnée, l'oppression forte, la faiblesse des douleurs de côté, l'abondance des crachats et leurs caractères spéciaux (gris, visqueux, non aérés), la lenteur de

l'évolution, sans fièvre (ou par accès éloignés) ou avec fièvre modérée, en rapport avec la lenteur de l'amélioration et la lenteur de la modification et de la disparition des signes stéthoscopiques, en sont les signes ordinaires. Chez le malade d'Achard et Castaigne, une pleurésie purulente demeure longtemps latente ; une broncho-pneumonie, qui se produit vers le quatrième mois, évolue avec une expectoration abondante de pus grisâtre, de la toux, de la gêne respiratoire, sans fièvre, mais avec une asthénie qui s'aggrave rapidement. Ces symptômes et cette évolution sont d'autant plus typiques qu'ils sont le plus précis chez les malades qui, comme ceux de Déléarde et de Carrière, ont présenté une localisation de l'infection uniquement thoracique.

Ces caractères sont assez frappants pour que l'on puisse les opposer, comme le fait Déléarde, à ceux des broncho-pneumonies dues au pneumocoque et au streptocoque, par exemple.

Les crachats peuvent suffire pour établir le diagnostic : ils sont grisâtres, gluants, non aérés, très abondants, jusqu'à 700 et 800 grammes par 24 heures. Parfois cependant ils deviennent rouillés, plus épais, adhérents. On est frappé par la ressemblance des caractères du pus tétragénique avec ceux des cultures de tétragène sur gélose ; une fois prévenu, l'attention est vite attirée par cet aspect particulier des exsudats et le diagnostic de nature devient possible.

Après *inoculation de cultures de tétragène dans la trachée de cobayes*, à des doses mortelles en 12 à 20 heures, la dyspnée devient intense, la fièvre apparaît, puis surviennent des phénomènes de toux avec rejet de pus visqueux, un état algocyanique et la mort en asphyxie. Mais si l'on n'injecte dans la trachée qu'une faible quantité de culture de virulence diminuée, la mort peut ne survenir qu'au bout d'une quinzaine de jours. Après 3 à 4 jours d'abattement et de dyspnée, l'animal paraît se relever, la fièvre tombe, mais le 10ᵉ ou le 11ᵉ jour, la dyspnée et la cyanose reprennent et la mort survient en hypothermie. Les faits expérimentaux sont donc confirmatifs des faits cliniques.

2° *Étude des lésions.* — Nous avons noté minutieusement dans le cours de l'observation les lésions présentées par notre malade. Nous pourrons rapprocher de ces lésions celles qui ont été notées par les différents observateurs.

Les anses intestinales étaient congestionnées, faiblement agglutinées par des filaments de fibrine. Dans le petit bassin, il existait des dépôts fibrineux, plus abondants entre les anses intestinales, et parfois de véritables petits abcès circonscrits par une couche plus ou moins épaisse de fibrine; un de ces abcès du volume d'une noisette était en rapport avec le cæcum. Le pus contenu dans les abcès était blanc grisâtre, visqueux, et l'examen bactériologique y décelait une énorme quantité de tétragènes encapsulés. A l'ouverture de l'intestin, toute la surface muqueuse du rectum était recouverte d'une couche de pus grisâtre et visqueux; ce pus enlevé, la muqueuse présentait une couleur rouge violacée; elle était dépolie et comme légèrement exulcérée par places, jusque vers le milieu de l'S iliaque. On retrouvait une nouvelle zone inflammatoire au niveau du cæcum. Il est à remarquer que les abcès fibrineux développés dans la cavité péritonéale étaient surtout localisés dans les points où l'intestin était le plus fortement lésé, c'est-à-dire sur le trajet du rectum et de l'S iliaque, sur la paroi postérieure de la vessie et au niveau du cæcum. D'autre part, il n'existait aucun ramollissement de la paroi intestinale et il n'y avait pas trace de perforation; il s'agissait donc d'une péritonite par propagation. Les tétragènes étaient extrêmement nombreux dans le pus intestinal et à l'état de pureté parfaite dans le péritoine. Nous n'avons pas pu faire d'examen histologique des lésions intestinales et péritonéales, et, d'autre part, l'unique observation d'abcès péritonéal publiée par Pane a été suivie de guérison; nous n'avons pas fait non plus d'inoculations intra-intestinales de tétragène virulent. Aussi nous contenterons-nous de signaler la possibilité chez l'homme d'une péritonite fibrino-purulente partielle ou généralisée et d'une entéro-colite due au tétragène caractérisée anatomiquement par l'hypérémie in-

tense de la muqueuse et l'existence d'une couche de pus visqueux, grisâtre, particulier.

Nous pouvons nous étendre, avec des détails précis, sur l'anatomie pathologique des lésions provoquées par le tétragène du côté de l'appareil respiratoire et en particulier sur la bronchite suppurée et la broncho-pneumonie qui l'accompagne. Encore ici, nous retrouvons une ressemblance frappante entre les lésions qui existent chez l'homme et celles que nous avons provoquées expérimentalement chez les animaux.

Voici ce que nous disions [1] de nos cobayes qui avaient reçu des inoculations intra-trachéales de cultures pures de tétragène.

« A la suite de ces inoculations, il peut se développer des lésions variables suivant la dose et la virulence de l'agent pathogène, depuis la bronchite suppurée jusqu'à la broncho-pneumonie et la pneumonie massive... Dans le cas de bronchite purulente avec congestion diffuse du parenchyme, nous avons trouvé du côté des bronches une inflammation marquée par l'augmentation de volume des cellules épithéliales, leur desquamation partielle dans la lumière de la bronche qui contient en même temps des leucocytes et des tétragènes à capsules épaisses, Le parenchyme voisin présente des vaisseaux turgescents, dilatés, des hémorrhagies interstitielles et intra-alvéolaires; les cellules épithéliales sont augmentées de volume, en partie détachées, et le centre de l'alvéole est rempli par des cellules vacuolisées, des leucocytes et des tétragènes libres... Dans de très nombreux cas, il s'est produit des lésions de broncho-pneumonie à foyers disséminés. Les bronches dilatées sont remplies de pus formé de leucocytes chargés de tétragènes, de tétragènes libres, encapsulés et de cellules épithéliales desquamées... L'espace péribronchique est infiltré de cellules blanches; les alvéoles péribronchiques sont remplis par un bloc formé de cellules épithéliales desquamées en dégénérescence granulo-graisseuse, de tétragènes, de globules rouges enfermés dans

1. F.-J. Bosc et Galavielle.

un réseau de fibrine... Tout autour on constate des hémorrhagies diffuses, d'énormes dilatations vasculaires et une zone d'alvéolite desquamative hémorrhagique. Le réseau de fibrine qui remplit les alvéoles peut former une masse épaisse; dans ce cas le processus hémorrhagique est encore plus abondant, et la zone de pneumonie catarrhale est remarquable par l'abondance des tétragènes et des leucocytes renfermés dans les alvéoles... Dans certaines parties du foyer d'hépatisation et surtout au niveau des petits noyaux qui entourent les bronches intralobulaires, les leucocytes et les tétragènes peuvent envahir et dilater à tel point la bronche et les alvéoles qui en dépendent qu'il se forme un véritable nodule de *broncho-pneumonie suppurée d'emblée.* »

Le tétragène peut produire expérimentalement des *pneumonies massives fibrineuses* avec des points suppuratifs d'emblée; mais jusqu'à maintenant des cas semblables n'ont pas été observés chez l'homme, aussi laisserons-nous de côté l'étude des pneumonies expérimentales à tétragènes. Le processus général est d'ailleurs le même que celui qui caractérise la broncho-pneumonie de même nature.

Si nous avons reproduit longuement certains passages de notre étude expérimentale, c'est qu'ils corroborent complètement et éclairent les faits que nous avons constatés chez l'homme.

Chez l'homme, en effet, c'est le même processus de bronchite suppurée intense constituant des amas de pus qui encombrent tout l'arbre bronchique et qui donnent lieu à une expectoration très abondante, grisâtre, visqueuse, caractéristique. La suppuration qui envahit toute l'étendue de l'arbre bronchique aboutit à la destruction progressive des parois des bronches, y compris la tunique musculaire, à la dilatation consécutive, à l'infiltration intense du tissu péribronchique et périvasculaire.

Autour de la bronche centrale du lobule et des divisions intralobulaires, on peut constater la formation de nodules de broncho-pneumonie isolés ou confluents.

Les caractères histologiques de ces nodules bronchopneumoniques sont intéressants à établir; autour de la

lésion grave de bronchite suppurée, le tétragène peut déterminer la formation d'un manchon d'alvéolite exsudative fibrineuse, d'une hépatisation typique avec coexistence d'un processus hémorrhagique intense. La zone de pneumonie catarrhale qui entoure la partie hépatisée se distingue par l'abondance des leucocytes et des globules rouges dans l'intérieur des alvéoles; il se fait, ainsi que nous le disions dans notre étude histologique, une alvéolite desquamative hémorrhagique et leucocytique. Parfois l'hémorrhagie et la dilatation vasculaire atteignent une telle intensité que les détails histologiques sont noyés sous l'afflux des globules rouges; ces parties correspondent aux noyaux d'hépatisation brunâtres et aux foyers apoplectiformes que nous avons constatés à l'œil nu.

Mais à côté de ce processus imflammatoire à exsudat fibrino-leucocytique, et souvent dans l'intérieur du même lobule, le tétragène peut pulluler avec une telle abondance et amener une telle diapédèse de leucocytes que non seulement la division bronchique, mais encore tous les alvéoles qui en dépendent sont distendus au maximum par ces éléments, de façon à entraîner la production d'un noyau ae *broncho-pneumonie purulente d'emblée*. Ces nodules, que nous avons longuement décrits dans notre observation, reconnaissent bien réellement cette origine diapédétique et microbienne d'emblée et ne sont pas dus à la fonte purulente d'un foyer d'hépatisation.

Les observations publiées par les divers auteurs, et dans lesquelles il existait de la bronchite et des foyers de broncho-pneumonie, ne contiennent pas de détails très précis et pas d'examen histologique.

Chauffard et Ramond notent dans leur Observation I la couleur rouge foncé du parenchyme pulmonaire, l'existence d'infarctus hémorrhagiques; durant la vie le pus du péricarde et de la plèvre était brun. Ces tendances à l'extravasation des globules rouges, dans les séreuses, est manifeste, ainsi que nous l'avons noté, chez les animaux.

Dans l'observation d'Achard et Castaigne, le poumon gauche était rouge foncé.

Nous devons insister quelque peu sur les *caractères des exsudats*. Ils sont constitués par un pus épais, ordinairement non aéré, visqueux ou crémeux, grisâtre ou gris blanchâtre, ressemblant parfois à du lait, à moins qu'une hémorrhagie ne l'ait rendu plus ou moins brun. Chauffard et Ramond notent que le pus de leurs abcès présentait un aspect *caséo-graisseux* des plus typiques et que les épanchements des séreuses renfermaient de nombreuses *gouttelettes huileuses* à leur surface. Nous n'avons rien observé de semblable chez notre malade, et dans les diverses autopsies qui ont été faites il n'est pas fait mention de phénomènes de cet ordre; Castaigne dit expressément qu'il n'a jamais trouvé de gouttelettes huileuses dans le pus.

Dans aucun de nos très nombreux faits expérimentaux, nous n'avons pas davantage constaté cette particularité, mais toujours le pus a revêtu des caractères identiques à ceux des cultures pures de tétragène sur agar, ce qui nous fait penser, comme d'ailleurs l'examen du pus le démontre, que ces caractères spéciaux du pus à tétragène sont dus à l'énorme quantité de tétragènes à capsule mucilagineuse.

Ainsi donc, processus purulent, fibrineux, hémorrhagique et diapédétique intenses pouvant aboutir d'emblée à la réplétion leucocytique et microbienne; caractères particuliers et typiques du pus dus à l'abondance extraordinaire de microbes entourés d'une large capsule mucilagineuse qui les agglutine, — nous retrouvons, chez l'homme, la ressemblance la plus frappante avec les lésions que déterminent chez le cobaye les inoculations de cultures pures d'un tétragène virulent. Ces caractères sont assez spéciaux pour qu'ils puissent être reconnus à l'autopsie. De même les caractères cliniques pourront mettre sur la voie du diagnostic de nature et permettront de différencier, par exemple, la bronchite suppurée et la broncho-pneumonie à tétragènes des bronchites et des broncho-pneumonies à pneumocoques, à streptocoques... etc. La solution du problème pathogénique sera singulièrement aidée, dans le cas d'infection tétragénique pure, par les caractères macroscopiques

du pus ; l'examen bactériologique de l'exsudat permettra de la résoudre rapidement, une fois l'attention éveillée.

EXPLICATION DE LA PLANCHE II

FIG. 1. — Nodule de broncho-pneumonie autour d'une bronche intra-lobulaire.

a) Bronche intra-lobulaire très dilatée remplie de pus; *b*, *b*) parois de la bronche en voie de désintégration et tissu conjonctif péri-bronchique infiltré de globules blancs; *c*) début de formation d'un abcès péri-bronchique avec persistance de quelques cellules épithéliales cylindriques desquamées; *d*) zone d'infiltration purulente péri-bronchique; *e*, *e*, *e*) alvéoles remplis par un exsudat fibrineux et formant une zone d'hépatisation d'épaisseur inégale; *m*, *m*, *m*) alvéoles présentant les lésions de l'alvéolite desquamative, mais renfermant un grand nombre de leucocytes; *h*, *h*, *h*) hémorrhagies et dilatations vasculaires interalvéolaires; *v*, *v*, *v*) vaisseaux énormément dilatés dans le tissu péri-bronchique et autour du noyau broncho-pneumonique. (Sublimé; carmin, Gram-Weigert; Zeiss. Obj. B; oc. 6 comp.)

FIG. 2. — Coupe de la bronche centrale du lobule examiné à un fort grossissement. (Carmin; Gram-Weigert; Zeiss. obj. 1/18, immersion homogène; oc. 6 comp.)

a) Lumière de la bronche remplie de pus; *b*) globules de pus en dégénérescence granulo-graisseuse; *c*) amas purulent tassé contre la paroi bronchique ulcérée; *d*, *d*) leucocytes vacuolaires distendus par un grand nombre de tétragènes; *e*) tissu conjonctif péri-bronchique en voie de dégénérescence et dissocié par des amas de leucocytes (*s*) et des leucocytes (*m*, *m*, *m*) renfermant ou non des tétragènes; *v*, *v*) vaisseaux sanguins extrêmement dilatés et renfermant de nombreux globules blancs (*f*, *f*); *h*, *h*) hémorrhagies dans le tissu conjonctif au voisinage des alvéoles hépatisés.

FIG. 3. — Partie de la préparation correspondant à une zone d'alvéolite desquamative.

a) Cavité alvéolaire; *c*, *c*) cellules alvéolaires non desquamées; *ct*, *ct*, *ct*) cellules épithéliales desquamées, augmentées de volume, vacuolisées et renfermant de nombreux tétragènes; *l*, *l*) leucocytes; *lt*, *lt*) leucocytes renfermant des tétragènes; *g*, *g*) globules rouges hémorrhagiés dans la cavité alvéolaire; *f*, *f*) fibrine; *p*) paroi des alvéoles.

BIBLIOGRAPHIE

A. BOUTRON. Recherches sur le M. tetragenus septicus et quelques espèces voisines (*Thèse* Paris, 1893).

VINCENZI. Di un nuovo tetrageno patogeno (t. citreo) (*Riforma medica*, 1897, n° 189).

TEISSIER. Contribution à l'étude du tétragène (*Arch. de méd. expér.*, janvier 1896).



F. J. Bosc, del. Imp. art. L. Lafontaine V. Roussel, lith.

Masson & Cie, Editeurs.

CHAUFFARD et RAMOND. Deux cas mortels de septicémie tétragénique (*Arch. de méd. expér.*, mai 1896, p. 304).
H. ROGER. Études cliniques sur quelques maladies infectieuses (*Rev. de méd.*, août 1897, p. 604).
C. BELLEI e BOSCHI. Valore patogenetico del M. tetragenus aureus (*Boll. della scienze med. di Bologna*, sér. VII, vol. VIII, 1897).
CASTAIGNE. Pleurésie purulente et septicémie mortelle produite par le tétragène (*Bull. de la Soc. anat.*, mai 1897, p. 394).
ACHARD (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 2 juillet 1897, p. 944).
H. DELÉARDE. Broncho-pneumonie à tétragène pur (*Gaz. hebdom.*, Paris, 8 juillet 1897).
SEWER-STERLING. Septicémie due à un nouveau tétragène trouvé dans le sang et l'urine (*Centr. f. Bakter.*, XIX, n°s 4 et 5, p. 141).
PANE. Un cas de septicémie dû au M. tetragenus; guérison (*Riv. clinica e terap.*, mai 1898, p. 236).
CARRIÈRE. Du rôle pathologique du M. tetragenus (*Presse méd.*, 26 oct. 1898).
DELALANDE. Étude sur le M. tetragenus (*Thèse* Paris, 29 mars 1899).
BOSC et GALAVIELLE. Recherches sur le M. tetragenus septicus (*Arch. de méd. expér.*, janvier 1899).
ACHARD et GAILLARD. Biochimie des genres tétragène et staphylocoque (*Arch. de méd. expér.*, janvier 1899).
BOSC et GALAVIELLE. Recherches sur les bronchites, broncho-pneumonies et pneumonies expérimentales à tétragènes (*Soc. de biol.*, 1898).

III

NOTE SUR LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE LA MORVE

PAR MM.

BOURGES et MÉRY

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS)

M' Fadyean [1], dans un cas de morve chez le cheval, et Foulerton [2], dans un cas de morve chez l'homme, ont observé que le sérum déterminait l'agglutination lorsqu'il était mélangé à une dilution de bacilles de la morve dans la proportion de 1 p. 20. D'après le second de ces auteurs, le même phénomène se reproduit avec du sérum antidiphtérique de cheval et avec du sérum d'homme atteint de fièvre typhoïde, ce qui ne paraît guère favorable à l'utilisation du phénomène d'agglutination pour établir le diagnostic de la morve.

Au Congrès de Moscou de 1897, Wladimiroff, Nocard ont déclaré qu'en ensemençant des bacilles morveux, dans un mélange en proportion déterminée de bouillon et de sérum de cheval, ils déterminaient l'agglutination, que le sérum fût normal ou qu'il provînt d'un cheval morveux, mais ils ont établi que, dans le second cas, le résultat était obtenu avec des dilutions de sérum bien plus étendues que dans le premier. Wladimiroff ajoutait que la réaction ne se produisait qu'après plusieurs jours de contact du sérum avec les bacilles et que le procédé qu'il employait était trop compliqué

1. M' Fadyean, Preliminary note on the sero-diagnosis of glanders (*Journal of Comparative pathology*, décembre 1896).
2. A. Foulerton, On serum in Glanders (*The Lancet*, 1er mai 1897, p. 1201).

et trop délicat pour être utilisé dans la pratique pour le diagnostic de la morve.

Nous avons entrepris sur ce sujet une série de recherches, dont les premiers résultats ont été communiqués à la Société de biologie [1]. En employant la technique indiquée par Widal pour le séro-diagnostic extemporané de la fièvre typhoïde, nous avions pu déterminer que chez le cobaye inoculé de morve, le sérum ne produit d'agglutination constante du bacille spécifique que lorsque l'infection a duré 9 jours au minimum. Pour que le phénomène se produise il faut que la dilution soit à 1 p. 10 et que le mélange ait été exposé pendant 3 heures à la température de 37°.

D'autre part, nous avions reconnu que chez un certain nombre de chevaux atteints de morve, le sang possédait, vis-à-vis du bacille morveux, un pouvoir agglutinant considérable se manifestant encore à une dilution de 1 p. 500, 1 p. 1 000 et parfois 1 p. 2 000.

Chez le cheval sain, de même que chez le cheval atteint d'une autre affection que la morve, ce pouvoir agglutinant existe bien, mais dans nos premières expériences nous ne l'avions pas vu dépasser 1 p. 100, 1 p. 200 et exceptionnellement 1 p. 300 dans un cas.

Depuis cette époque nous nous sommes appliqués à contrôler ces premiers résultats en groupant le plus grand nombre d'observations possible, dans le but de déterminer la valeur exacte du séro-diagnostic chez les chevaux atteints de morve.

Grâce à l'obligeance du haut personnel de la Compagnie des omnibus de Paris, nous avons pu expérimenter sur un assez grand nombre de chevaux morveux dont la maladie a été constatée pendant les années 1898 et 1899. Nous avons en même temps appuyé nos recherches sur de nombreuses autopsies, permettant de vérifier le diagnostic d'une façon absolue. Dans quelques cas, l'inoculation des produits de jetage dans le péritoine d'un cobaye, suivant la méthode de Straus, nous a permis d'assurer le diagnostic, en l'absence d'autopsies.

1. Bourges et Méry, *Comptes rendus de la Soc. de biologie*. Février 1898.

I. — RECHERCHE DE LA SÉRO-RÉACTION MORVEUSE CHEZ DES CHEVAUX NON ATTEINTS DE MORVE

Ces examens ont été faits sur 30 échantillons de sang pris à des chevaux sains à l'abattoir. Chez tous, sauf dans 3 cas, le pouvoir agglutinant du sang vis-à-vis du bacille morveux ne se manifestait plus au delà d'une dilution du sang à 1 p. 200. Ce résultat restait constant, que nous expérimentions sur du sang de chevaux absolument sains, sur du sang de chevaux ayant une affection fébrile non morveuse (entérite, pleuro-pneumonie) ou sur du sang de chevaux traités en vue d'obtenir un sérum thérapeutique (anti-diphtérique ou anti-streptococcique).

Dans la moitié de ces cas, le pouvoir agglutinant du sang ne s'exerçait plus lorsque la dilution dépassait 1 p. 100.

Les 3 exceptions à cette règle comprenaient :

1° Un cheval sain dont le sang agglutinait encore à la dilution de 1 p. 300;

2° Un cheval abattu, reconnu non morveux à l'autopsie, dont le sang agglutinait encore à 1 p. 400;

3° Un cheval qui avait été isolé à la Compagnie des omnibus, parce qu'il présentait un glandage suspect. Il fut soigné avant d'être éprouvé par la malléine. Son sang agglutinait fortement le bacille morveux à la dilution de 1 p. 700, et, cependant, il ne réagit pas du tout à la malléine (37°,8-38°,2) et ne présentait pas de réaction locale au point où était pratiquée l'injection. Deux mois après il fut saigné de nouveau; cette fois, le pouvoir agglutinant du sang ne dépassait pas 1 p. 200. Une seconde épreuve par la malléine resta également négative (37°,9-38°,1).

Ces observations prouvent, en résumé, qu'il est de règle que le sang des chevaux non atteints de morve cesse d'agglutiner le bacille morveux à une dilution supérieure à 1 p. 200; mais que, exceptionnellement, le sang de certains chevaux sains l'agglutine encore aux dilutions de 1 p. 300, 1 p. 400 et même 1 p. 700.

II. — RECHERCHE DE LA SÉRO-RÉACTION MORVEUSE CHEZ DES CHEVAUX ATTEINTS DE MORVE

Les examens qui ont porté sur des chevaux morveux peuvent être divisés en plusieurs catégories :

1° *Chevaux fébricitants, présentant des signes cliniques indubitables de morve (jetage, glandage).* — Chez 4 chevaux rentrant dans ce groupe, l'agglutination se voyait encore à une dilution très forte : 1 p. 800, 1 p. 1 000 et même 1 p. 2000 ; chez un 5e cheval elle se produisait seulement à la dilution de 1 p. 300.

Cas 1. — Cheval atteint de morve aiguë avec fièvre et jetage. Diagnostic vérifié par l'injection des produits dans le péritoine d'un cobaye mâle, qui n'a pas tardé à présenter de l'orchite spécifique.

Agglutination massive à 1 p. 100 et par petits amas encore à 1 p. 1 000.

Cas 2. — Cheval atteint de morve aiguë avec fièvre et jetage. Vérification du diagnostic par injection des produits de jetage dans le péritoine d'un cobaye, suivie d'apparition d'orchite spécifique.

Agglutination massive à 1 p. 100 et par petits amas encore à 1 p. 2000.

Cas 3. — Cheval atteint de poussée aiguë de morve avec fièvre et jetage. Diagnostic vérifié par l'injection des produits de jetage dans le péritoine, suivie d'apparition d'orchite spécifique.

Agglutination par petits amas jusqu'à 1 p. 800.

Cas 4. — Cheval atteint de morve chronique avec glandage très développé.

Agglutination jusqu'à 1 p. 1 000 par petits amas.

Cas 5. — Cheval fébricitant avec jetage abondant par les deux naseaux et adénite de l'auge. Il n'a pu être malléiné à cause de la fièvre intense qu'il présentait.

Agglutination nulle à 1 p. 1 p. 400, très nette à 1 p. 300.

A l'autopsie, lésions de morve aiguë récente : foyers volumineux de pneumonie lobulaire au centre des deux poumons avec cavités purulentes énormes au milieu de chacun d'eux. Nombreux tubercules congestifs.

2° *Chevaux présentant peu ou pas de signes cliniques de morve, mais suspectés pour avoir fortement réagi à la malléine, et reconnus morveux à l'autopsie.* — Dans les 5 cas

examinés, l'agglutination était encore très marquée aux dilutions de 1 p. 300, 1 p. 400, 1 p. 500.

CAS 6. — Cheval ayant une orchite, mais pas d'autre symptôme. Il avait pour voisin d'écurie un cheval ayant un farcin douteux et n'ayant pas réagi à la malléine.

Réaction à la malléine 37°,6; 39°,4.

Agglutination faible à 1 p. 500, forte à 1 p. 400.

A l'autopsie, granulations morveuses et masses caséeuses dans les poumons. Ganglions trachéo-bronchiques caséeux. Pas de granulations dans la vaginale où siège l'orchite.

CAS 7. — Cheval voisin du précédent, ne présentant aucun symptôme.

Réaction à la malléine 38° ; 40°,8.

Agglutination nette à 1 p. 500, très forte à 1 p. 400.

A l'autopsie, rares granulations morveuses dans les poumons. Ganglions trachéo-bronchiques caséeux.

CAS 8. — Cheval n'ayant qu'une adénite sous-glossienne.

Réaction à la malléine 37°,7 ; 40°,3.

Agglutination faible à 1 p. 400, très nette à 1 p. 300.

A l'autopsie, dans les poumons, lésions de morve chronique et récente : nombreux petits tubercules organisés à fine coque fibreuse avec contenu caséeux et plusieurs tubercules congestifs avec zone périphérique inflammatoire.

CAS 9. — Cheval voisin d'écurie du cheval examiné plus haut (cas 5), présentant une adénite de l'auge avec jetage subit, mais pas de fièvre.

Réaction à la malléine 38°,1 ; 40°,8.

Agglutination très faible à 1 p. 400, très nette à 1 p. 300.

CAS 10. — Cheval suspecté ayant fortement réagi à la malléine 38°,4; 40°,4.

Agglutination très nette à 1 p. 400.

A l'autopsie il présentait au centre de chaque poumon deux foyers de pneumonie lobulaire à contenu caséeux, dans l'épaisseur du parenchyme pulmonaire quelques rares tubercules translucides et un épaississement très marqué de la plèvre.

3° *Cheval ne présentant aucun signe clinique de morve, mais ayant fortement réagi à la malléine; pas d'autopsie.*

CAS 11. — Réaction à la malléine.

Juin.	38°,4	39°,8
Juillet.	37°,9	39°,9
Octobre.	38°	40°,3

Agglutination nulle à 1 p. 200, nette à 1 p. 100.

4° Chevaux ne présentant pas de signe clinique net de morve, mais ayant réagi fortement à la malléine pendant plusieurs mois, sauf à la dernière épreuve restée négative. — Chez 2 chevaux de ce groupe, l'agglutination ne dépassait pas 1 p. 200; chez le 3e elle atteignait 1 p. 400.

Cas 12. — Cheval isolé pour épistaxis fréquentes.

Réactions à la malléine :

1897.	16 janvier.	37°,7	40°,9
	4 mars.	37°,9	40°,8
	29 avril.	38°	40°,8
	21 juillet.	38°	40°,8
	12 novembre	37°,7	39°,1
1898.	17 février.	37°,9	40°,1
	16 mai.	37°,9	38°,1

Sauf à la dernière injection il s'était toujours produit un engorgement local considérable.

Agglutination nette à 1 p. 200 seulement.

Cas 13. — Cheval isolé pour glande.

Réactions à la malléine :

1896.	16 octobre	38°,2	40°,4
1897.	7 mars.	38°,1	40°,3
	20 juillet.	37°,9	39°,9
	10 novembre	37°,6	38°,1
1898.	18 février.	38°	39°,1
	16 mai.	38°,1	38°,2

Réaction locale toujours très marquée sauf à la dernière injection.

Agglutination nette à 1 p. 400.

Cas 14. — Cheval isolé pour glande.

Inoculations à la malléine :

1897.	19 janvier.	38°,1	40°,5
	4 mars.	38°,1	40°,5
	29 avril.	38°,2	40°,8
	21 juillet.	37°,8	40°,3
	12 novembre	37°,6	38°,8
1898.	17 février.	37°,7	39°,4
	16 mai.	38°	38°,5

Réaction locale à chaque injection sauf à la dernière.

Agglutination nette à 1 p. 200 seulement[1].

1. Grâce à l'obligeance de M. le professeur Nocard nous avons pu expérimenter avec le sérum d'un âne, qui était en pleine évolution de morve aiguë expérimentale, ayant été inoculé quelques jours auparavant. Son sérum n'agglutinait pas le bacille de la morve au delà de la dilution de 1 p. 50. La réaction était aussi nette et se faisait dans les mêmes proportions avec trois échantillons différents de sérum d'ânes sains.

Conclusions. — On peut conclure de tous ces faits que chez le cheval, si le sang agglutine le bacille de la morve à une dilution égale ou supérieure à 1 p. 300, il y a des présomptions, mais non une certitude, pour qu'il soit morveux.

L'agglutination à une dilution inférieure à 1 p. 300 n'implique pas nécessairement que le cheval ne soit pas morveux.

IV

LES POISONS DU BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN

(Quatrième mémoire)

LA SCLÉROSE PULMONAIRE D'ORIGINE TUBERCULEUSE

PAR

M. le Dr Jules AUCLAIR

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

(PLANCHE III.)

I

L'étude des poisons du bacille tuberculeux humain devient tous les jours plus complexe. Dans un mémoire sur la dégénérescence caséeuse, nous avions été amené à conclure que la double évolution fibro-caséeuse du tubercule était due au même poison. « ... La double évolution caséeuse et fibreuse du tubercule, écrivions-nous, est commandée par la plus ou moins grande abondance de la substance caséifiante; abondante, le tubercule dégénère en masse, mais toujours au centre avant la périphérie; quand la toxine est discrète, le centre seul est frappé irrémédiablement, et la zone embryonnaire périphérique légèrement irritée, enkyste par une formation fibreuse la partie centrale caséifiée [1]. » Les faits expérimentaux observés depuis ne confirment pas cette manière de voir.

Dans sa forme extensive, la sclérose tuberculeuse est produite par un poison différent de celui qui engendre la caséification, et à la double évolution caséeuse et fibreuse du tubercule correspond une double cause pathogénique.

1. J. AUCLAIR, la Dégénérescence caséeuse (*Revue de la tuberculose*, juillet 1898, p. 114 et suiv.).

II

Nous ne reviendrons pas sur la genèse de la pneumonie caséeuse : ce sujet a reçu ailleurs tous les développements nécessaires. Nous étudierons dans ce mémoire la sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse.

On sait qu'en injection sous-cutanée chez le cobaye ou le lapin, les extraits éthéré et chloroformé du bacille tuberleux ont la propriété de provoquer des abcès au point d'inoculation [1]. Quoique très voisines dans leurs manifestations, les lésions purement locales engendrées par ces deux toxines présentent pourtant des différences d'évolution. La dose de poison inoculé restant la même, les abcès provoqués par l'extrait chloroformé sont toujours moins étendus, la réaction inflammatoire moins intense. Ces abcès s'enkystent fréquemment d'une gangue fibreuse, le plus souvent absente ou à peine ébauchée, dans les abcès secondaires aux injections d'extrait éthéré.

Si, parallèlement à ce qui a été fait pour l'extrait éthéré, on injecte dans la trachée de lapins l'extrait chloroformé, on observe les lésions suivantes [2] :

La survie de l'animal est-elle de peu de jours, les poumons présentent à l'œil nu, et suivant les points, des lésions de congestion ou d'hépatisation. En pratiquant des coupes histologiques sur des fragments le plus atteints, on note que les parois alvéolaires très épaissies sont infiltrées de cellules embryonnaires; la lumière des alvéoles est rétrécie; elle renferme, suivant les points, de fines granulations fibrineuses, des cellules endothéliales desquamées et tuméfiées et quelques cellules embryonnaires. Par places, les capillaires dilatés sont remplis de globules rouges. Le maximum des lésions siège constamment autour des bronches, leur lumière est remplie de cellules cylindriques desquamées, tandis que leur paroi épaissie est infiltrée de nom-

1. J. Auclair, Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. Essais de vaccination et de traitement (*Thèse* de doct., 1897).
2. Pour la technique suivie, consulter notre Mémoire sur la Pneumonie caséeuse (*Archives de Médecine expérimentale*, mai 1899, p. 366).

breuses cellules rondes. Les vaisseaux sanguins sont vides ou thrombosés, et leur paroi est aussi entourée et infiltrée d'éléments embryonnaires.

Chez les animaux qui survivent plus longtemps aux premières inoculations, 4 à 5 semaines, on observe des lésions un peu différentes. Les poumons sont indurés par places, rénitents à la palpation. Histologiquement, à côté de régions où l'on retrouve les lésions que nous venons de décrire, on en rencontre d'autres, et ce sont les plus répandues, où le tissu conjonctif néoformé abonde. Les parois alvéolaires sont très épaissies, elles sont formées de nombreuses fibrilles conjonctives et de quelques cellules étoilées et embryonnaires. Les cavités alvéolaires, de forme et de dimensions variables, sont remplies de cellules endothéliales volumineuses à un ou plusieurs noyaux. Les cellules géantes n'y sont point rares. La plupart renferment de 10 à 15 noyaux, mais dans les plus grandes, on peut en compter jusqu'à 30. Ces cellules géantes, toujours situées dans les cavités alvéolaires, sont le plus souvent entourées de cellules endothéliales, quelquefois elles sont isolées dans l'alvéole et en comblent la lumière (Planche III, fig. 1).

A un degré plus avancé de la lésion, parois et cavités alvéolaires sont confondues et envahies par de larges bandes de tissu conjonctif néoformé. Ce dernier est composé de fines fibrilles avec quelques rares cellules. Les fibrilles se teintent légèrement par l'éosine ou le picro-carmin (Planche III, fig. 2). Dans les mailles circonscrites par les fibrilles, on rencontre fréquemment de belles cellules géantes.

Au milieu du tissu néoformé se voient des cavités de dimensions variables. De forme quelquefois arrondie, le plus souvent aplatie, allongée, elles sont tapissées sur leur face interne de cellules cubiques ou cylindriques. Ces cavités représentent des alvéoles modifiés par le processus scléreux (Planche III, fig. 2). En cette circonstance, l'aspect des préparations rappelle trait pour trait ce que l'on observe dans la phtisie fibreuse de l'homme.

Pendant que nous édifiions la partie anatomique de ce travail, notre maître, M. le professeur Cornil, a bien voulu

examiner nos coupes, il nous a fait remarquer la grande ressemblance qu'elles présentaient avec des coupes de phtisie fibreuse empruntées à un malade mort dans son service,

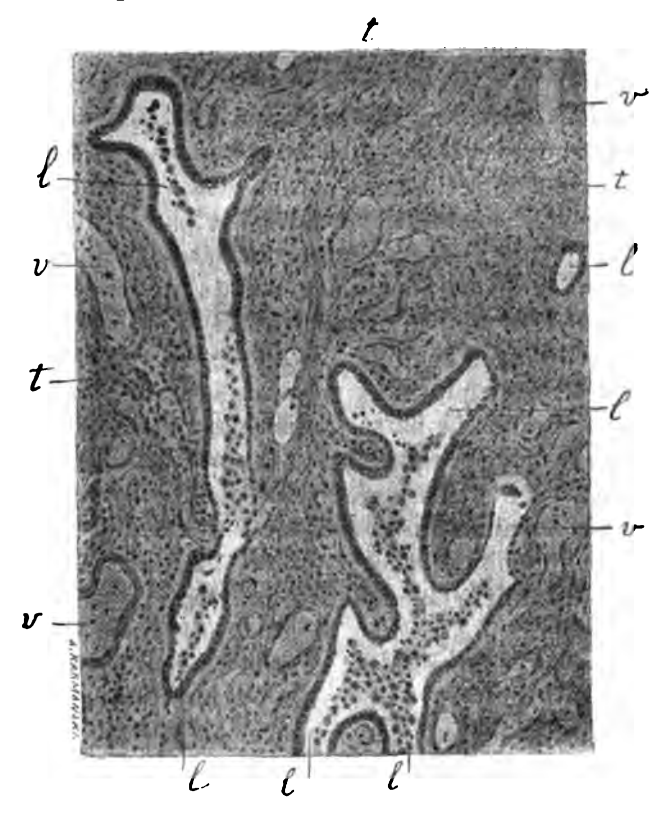


Fig. du mémoire de M. Cornil. — Elle représente à un grossissement de 200 diamètres plusieurs des alvéoles pulmonaires dessinés dans la figure précédente (*Cf. Bull. Soc. anat.*, janvier 1899, p. 26.

t, tissu conjonctif riche en cellules conjonctives anastomosées, en leucocytes et en vaisseaux volumineux *v*, *v*. Ces capillaires sont plus ou moins dilatés. Ces alvéoles *l*, *l*, *l*, *l*, sont étroits, allongés, festonnés, tapissés partout de cellules cubiques rapprochées ou de cellules cylindriques. Leur lumière contient des cellules épithéliales libres et devenues globuleuses, quelques leucocytes et de grosses cellules épithéliales contenant plusieurs noyaux.

coupes dont le dessin a été figuré dans le Mémoire de cet auteur paru dans le *Bulletin de la Société anatomique*[1].

Nous reproduisons ici le dessin emprunté au travail de

1. V. Cornil, Sur quelques points d'histologie pathologique relatifs à la

M. Cornil. En se reportant à la figure 2 de notre Mémoire, on pourra juger de la ressemblance des lésions cliniques et expérimentales[1].

Quand les animaux ont survécu plusieurs mois aux premières inoculations d'extrait chloroformé, les poumons sont ratatinés, rétractés par des brides fibreuses, les bords sont emphysémateux. La plèvre viscérale est épaissie, sclérosée, et des bandes de tissu conjonctif partent de cette dernière et cloisonnent le tissu hépatisé du poumon. Sur les coupes histologiques faites dans ces points, on ne trouve plus trace de la structure normale du poumon. Des trousseaux de tissu conjonctif bien coloré et formé de fibrilles ondulées, à point de départ bronchique ou interlobulaire, envahissent, dissèquent les alvéoles. Parfois un alvéole, un acinus, un lobule sont isolés par ces bandes épaisses de tissu conjonctif. Des cavités alvéolaires ayant gardé leur forme ou aplaties, déformées, sont remplies de grandes cellules endothéliales à un ou plusieurs noyaux, d'autres sont presque totalement remplies par des cellules géantes (Planche III, fig. 3).

Dans toutes les lésions que nous venons dc décrire, à quelque degré que ce soit, nous n'avons jamais observé la dégénérescence caséeuse. On rencontre bien çà et là des amas de cellules embryonnaires tassées les unes contre les autres ; mais elles se colorent encore très activement par les réactifs ordinaires.

III

Ainsi, à côté de l'extrait éthéré du bacille tuberculeux produisant la pneumonie caséeuse à tous ses stades, il faut placer l'extrait chloroformé dont est tributaire la pneumo-

pneumonie interstitielle des phtisiques (*Bull. de la Soc. Anat.*, janvier 1899, p. 29).

1. Avec son obligeance habituelle, notre cher maître M. le professeur Cornil a bien voulu nous permettre de reproduire ce dessin. Nous lui en en sommes particulièrement reconnaissant, et lui adressons ici nos respectueux remerciements.

Nous sommes très heureux également de pouvoir remercier M. G. Steinheil qui a bien voulu mettre le cliché à notre disposition.

nie tuberculeuse interstitielle. Une notion nouvelle domine la pathogénie du processus tuberculeux. Les deux modes d'évolution de tout tubercule : la caséification et la sclérose, sont causés par deux poisons différents.

Contrairement à notre première hypothèse, ce n'est pas dans la faible imprégnation des tissus par le poison caséifiant qu'il faut chercher la genèse de la sclérose tuberculeuse : elle est le fait d'un poison déterminé. A la spécificité microbienne s'ajoute la spécificité toxique. Et de même que la structure histologique du tubercule évoque l'idée du bacille de Koch, de même sa caséification ou son organisation fibreuse doivent nous faire penser que l'une ou l'autre toxine s'est manifestée d'une façon prédominante.

Quand on inocule à des lapins l'extrait éthéré à doses faibles et diluées, on détermine des lésions discrètes et d'évolution très lente. Même dans ces conditions, c'est encore la caséification qui se produit. Il y a bien çà et là dans le poumon des zones de tissu conjonctif néoformé autour des amas caséeux notamment; mais ce n'est pas la sclérose intense, diffuse, provoquée par l'inoculation de l'extrait chloroformé.

Il n'est pas juste non plus de prétendre que la sclérose tuberculeuse soit le résultat de la lente évolution du processus tuberculeux. Cliniquement, toute phtisie fibreuse est généralement lente, elle épargne longtemps la vie, au moins dans la majorité des cas. Il n'en va pas toujours ainsi au point de vue anatomique. La transformation fibreuse de la lésion tuberculeuse peut s'opérer avec une grande rapidité. Nous retiendrons, pour être cité ici, le fait suivant. Un homme du service de M. Rendu succombe, après cinq semaines de maladie, à une broncho-pneumonie tuberculeuse. Les coupes histologiques montrent, à côté d'amas caséifiés, des trousseaux de tissu conjonctif néoformé très étendus. Les cellules géantes existaient en grand nombre. Dans les points envahis par le tissu fibreux, il y avait similitude d'aspect avec les lésions expérimentales obtenues chez nos lapins après un mois d'inoculation. Ce sont là deux exemples probants de la rapidité avec laquelle peut s'effectuer la sclérose d'origine tuberculeuse.

L'évolution fibreuse du tubercule a été envisagée jusqu'ici comme soumise uniquement à la qualité du terrain sur lequel se développe la lésion. Selon sa constitution humorale et ses réactions cellulaires, l'organisme ferait de la sclérose ou de la caséification. C'est laisser la part trop petite à l'agent causal de la tuberculose.

On sait, en effet, que les éléments élaborés par tout être vivant varient, avec le milieu où il évolue, les conditions et l'époque de cette évolution. Il n'en saurait exister différemment pour le bacille tuberculeux. C'est dans cet ordre d'idées, sans doute, bien plus que dans l'origine du microbe, qu'il faut chercher la cause de l'évolution anatomique des lésions tuberculeuses. En amenant l'agent morbide à produire l'une ou l'autre toxine en excès, poison sclérosant ou caséifiant, certains organismes feront tantôt de la sclérose, tantôt de la caséification.

L'organisme humain d'ailleurs se modifie sans cesse au contact des influences nutritives, toxiques et infectieuses. Et ces modifications bonnes ou mauvaises, suivant les cas, peuvent donner la clé des allures parfois si mobiles des formes cliniques et anatomiques de la maladie. Dans le même poumon, à des âges différents, on peut constater des tubercules fibreux étendus et des lésions caséeuses avancées, témoignant du changement survenu dans la qualité des poisons sécrétés.

La sclérose est encore regardée aujourd'hui comme le mode de guérison du tubercule. En clinique, c'est le but recherché par tous les thérapeutes; en expérimentation, c'est le désir avoué de la majorité des chercheurs. Les animaux traités meurent-ils avec une tendance à la sclérose de leur tubercules, on en conclut à la valeur quasi spécifique du médicament. La solution définitive du problème ne saurait être ainsi posée. Étant donné une lésion tuberculeuse, il n'est pas indifférent, au point de vue de l'avenir du malade, de la voir évoluer vers la caséification ou la sclérose. Mais pour être moins grave que la caséification, la sclérose n'en reste pas moins un processus tuberculeux; et, dans ses formes extensives, l'évolution fibreuse de la tuberculose devient

un danger d'autre sorte, mais tout aussi réel, que la dégénérescence caséeuse. En nous reportant au malade du service de M. Rendu dont nous avons déjà parlé, il semble juste de penser que les lésions scléreuses lui ont été tout aussi préjudiciables que les lésions caséeuses.

En tenant pour bien établi, grâce aux travaux de Cruveilhier et surtout de notre maître M. le professeur Grancher, que la sclérose du tubercule est, dans la majorité des cas cliniques, un heureux aboutissant du processus tuberculeux, il est cependant permis d'espérer un mode meilleur et plus physiologique de guérison de la tuberculose : la résorption du tubercule amenant le retour *ad integrum* des parties atteintes. Sans doute les tissus envahis par la sclérose ou la caséification sont définitivement perdus pour la fonction; mais la dégénérescence caséeuse et fibreuse sont les phases ultimes du processus tuberculeux, et les modifications anatomiques qui les ont précédées : l'hépatisation fibrineuse, fibrino-catarrhale, l'infiltration embryonnaire, nous paraissent susceptibles d'une guérison absolue.

Nous terminerons ce mémoire par les conclusions suivantes :

1° On peut extraire du corps des bacilles tuberculeux humains, à l'aide du chloroforme, une substance qui, en inoculation intra-trachéale chez le lapin, produit les lésions classiques de la tuberculose pulmonaire fibreuse.

2° Cette pneumonie interstitielle, avec cellules géantes nombreuses, est à opposer à la pneumonie caséeuse observée quand on inocule, dans les mêmes conditions, l'extrait éthéré.

3° La double évolution fibro-caséeuse du tubercule est due à une double toxine, et à la spécificité microbienne s'ajoute la spécificité toxique.

4° En plaçant le bacille dans des conditions variables de développement, l'organisme amène la sécrétion de l'une ou l'autre toxine en excès, ou des deux à la fois. Ainsi se trouve expliquée l'orientation du tubercule vers la caséification et la sclérose ou vers les deux processus à la fois.

Observation I. *13 septembre 1898.* — Un lapin A du poids de 2 520 grammes, reçoit dans la trachée 90 milligrammes d'extrait chloroformé de bacilles tuberculeux humains dilués dans 3 centimètres cubes d'eau stérilisée.

4 octobre 1898. Nouvelle inoculation dans la trachée de 28 milligrammes de chloroformine humaine dilués dans un centimètre cube d'eau stérilisée.

5 octobre 1898. Après 18 heures de dyspnée, le lapin meurt.

Autopsie. Les deux poumons présentent dans toute leur étendue, et plus particulièrement dans les régions moyennes des foyers de broncho-pneumonie. Ces lésions sont plus accusées dans le poumon droit. Emphysème très accusé au niveau du bord de ces organes.

Pièces durcies dans l'alcool; montage dans la paraffine; coupes colorées à l'hématéine-éosine et au picro-carmin.

Examen histologique. — En certains points, les parois alvéolaires sont très épaissies par la multiplication des noyaux du tissu conjonctif et l'infiltration des cellules rondes.

La cavité des alvéoles est remplie de granulations fibrineuses. On ne note pas ici le réticulum fibrineux observé à la suite d'injection d'extrait éthéré.

D'autres alvéoles à parois toujours très épaissies ont leur cavité remplie de globules rouges, de cellules embryonnaires et de grosses cellules endothéliales desquamées. Parmi ces dernières, il en est qui présentent plusieurs noyaux et vont même jusqu'à revêtir les caractères de la cellule géante.

Dans les points les plus atteints, on distingue avec peine les parois alvéolaires des cavités; le tout plus ou moins confondu est infiltré de cellules embryonnaires, de cellules allongées du tissu conjonctif et de grosses cellules endothéliales.

Ces lésions sont toujours plus étendues et plus avancées autour des bronches. Dans leur voisinage, on distingue même de petits nodules fibreux. Quant aux bronches elles-mêmes, la lumière en est obstruée par des cellules rondes, de grosses cellules épithéliales desquamées, et leur paroi infiltrée de cellules embryonnaires se confond insensiblement avec les zones alvéolaires malades.

Obs. II. — *31 mars 1899.* Un lapin pesant 2500 grammes reçoit dans la trachée environ 120 milligrammes de chloroformine humaine dilués dans 3 centimètres cubes d'eau stérilisée.

7 avril. Nouvelle inoculation de 60 milligrammes de chloroformine humaine dilués dans 1 centimètre et demi d'eau stérilisée.

19 avril. Poids du lapin : 2 100 grammes. Respiration très rapide, tirage diaphragmatique, battements des ailes du nez.

27 avril. Nouvelle inoculation dans la trachée de 50 millimètres de chloroformine humaine dilués dans 2 centimètres cubes et demi d'eau stérilisée.

3 mai 1898. Ce lapin meurt. Autopsie : masses caséeuses entourées d'une gangue fibreuse au-devant de la trachée et du plastron costo-sternal. Ces masses, variant du volume d'une grosse noisette à celui d'un pois, ont été provoquées par l'inoculation de l'extrait chloroformé dans le tissu cellulaire prétrachéal. Notre première inoculation à ce lapin avait été faite sans mise à nu préalable de la trachée, l'injection au lieu de gagner le poumon avait été pratiquée, par erreur, dans le tissu cellulaire sous-cutané.

A l'ouverture du thorax, les deux poumons sont volumineux, congestionnés.

Poumon gauche. Le lobe supérieur présente une hépatisation grise très nette; le lobe inférieur est rouge grisâtre, emphysème très accusé au niveau du bord. A la palpation, induration très accusée du lobe supérieur et, par places, nodosités dans le lobe inférieur.

Poumon droit. Le lobe moyen et le lobe inférieur sont hépatisés, denses, rénitents; le lobe supérieur, très congestionné, est emphysémateux sur les bords. Sur toute l'étendue des deux poumons, on distingue des points jaunâtres du volume d'une petite tête d'épingle.

A la coupe, hépatisation grise très nette dans le lobe supérieur gauche, moyen et inférieur droit. Le lobe inférieur gauche présente de l'hépatisation rouge.

Les bronches sont dilatées et pleines de pus caséeux; en certains points se voient de petits nodules, dans la tunique interne.

Foie dur à la coupe, d'un aspect grisâtre, surtout dans le lobe gauche et sur les bords. *La rate* est un peu augmentée de volume.

Examen histologique. — Les pièces ont été prises de préférence au niveau des points les plus atteints. Par places, les parois alvéolaires très épaissies sont infiltrées de cellules embryonnaires et de cellules conjonctives allongées. Les cavités alvéolaires plus ou moins déformées, rétrécies, sont remplies de grosses cellules endothéliales à un ou plusieurs noyaux. Certaines cellules ont tous les attributs des cellules géantes; on peut y compter 20, 30 noyaux et plus. En plusieurs points, une cavité alvéolaire est presque totalement remplie par une cellule géante extrêmement volumineuse.

De ces points, on passe insensiblement à d'autres où les parois alvéolaires et leurs cavités sont envahies par du tissu conjonctif formant de véritables nodules fibreux. Les fibrilles conjonctives forment des mailles de forme et de dimensions variables; parmi ces mailles, les unes sont vides, d'autres remplies de grosses cellules arrondies, cubiques, cylindriques ou même de véritables cellules géantes.

Dans les points où la lésion est à son maximum de développement se voient des bandes très étendues de tissu conjonctif formées de fines fibrilles se colorant à peine par les réactifs, de rares cellules allongées et de quelques cellules embryonnaires. Au milieu de ce tissu conjonctif, on note des cavités arrondies ou légèrement ovalaires, à lumière libre

ou remplie de cellules endothéliales. Leur paroi interne est tapissée par une rangée de cellules cylindriques, qui les fait ressembler à un tube glandulaire. Certaines de ces cavités sont presque totalement comblées par une volumineuse cellule géante. Les vaisseaux de nouvelle formation sont peu abondants dans ce tissu conjonctif.

Toutes les lésions que nous venons de décrire sont manifestement ordonnées par rapport aux bronches ; toujours on trouve autour d'elles le maximum des lésions et les lésions les plus avancées. La paroi elle-même des bronches est épaissie, infiltrée de nombreuses cellules embryonnaires ; leur cavité est en partie remplie de grosses cellules épithéliales desquamées et de cellules embryonnaires.

Nulle part, dans la préparation histologique faite avec ce poumon, nous n'avons rencontré de zone en dégénérescence caséeuse.

Obs. III. — *21 mars 1898.* Lapin de 2 170 grammes reçoit dans la trachée *50 milligrammes* de chloroformo-bacilline humaine dilués dans 1 centimètre cube et demi d'eau stérilisée.

7 avril. Nouvelle inoculation dans la trachée, avec *90 milligrammes* de chloroformine dilués dans 3 centimètres cubes d'eau stérilisée.

27 avril. Nouvelle inoculation de *50 milligrammes* de chloroformine humaine dilués dans 2 centimètres cubes d'eau stérilisée.

27 juin. Inoculation dans la trachée de *15 milligrammes* de chloroformine dilués dans 2 centimètres cubes d'eau stérilisée.

15 juillet. Nouvelle inoculation de *15 milligrammes.*

18 août. Inoculation de *27 milligrammes.*

Le lapin meurt quelques heures après l'injection. Autopsie immédiatement après la mort.

Poumons. Le *gauche* présente au sommet une plèvre viscérale épaissie, blanchâtre ; la plèvre pariétale est saine, sans adhérences avec le poumon. Le poumon présente dans toute son étendue, mais beaucoup plus accentuées à la base, des zones d'hépatisation grise parcourues de bandes scléreuses qu'on voit très nettement à l'œil nu, surtout au sommet, dans les points correspondant à l'épaississement de la plèvre,

Le *poumon droit* présente les mêmes lésions, mais moins accusées.

La muqueuse des bronches est congestionnée, et la lumière de ces canaux est remplie d'un pus épais, caséeux.

Dans leur ensemble, les poumons sont peu augmentés de volume ; en certains points correspondant aux épaississements de la plèvre se voient des dépressions. Dans ces mêmes points, le tissu est dur, résistant, sans crépitation, tombe immédiatement au fond de l'eau et crie sous le scalpel.

Les autres organes, le *foie* et *la rate*, les ganglions plus particulièrement examinés sont sains.

Examen histologique. — Les pièces ont été prises de préférence aux

endroits du poumon les plus atteints, durcies dans l'alcool, montées dans la paraffine et colorées à l'hématéine-éosine et au picro-carmin.

A un faible grossissement, et dans certaines parties de la préparation, les parois alvéolaires sont très épaissies par l'envahissement des cellules embryonnaires et la multiplication des cellules fixes du tissu conjonctif. On note déjà de fines fibrilles de ce dernier tissu, la cavité alvéolaire déformée, aplatie, rétrécie est vide ou contient de la fibrine peu abondante, réduite en fines granulations ou formant des réticulums fibrineux; ailleurs, mélangées à la fibrine ou isolées, se voient des cellules endothéliales volumineuses desquamées et occupant la lumière de l'alvéole. Certains alvéoles contiennent de volumineuses cellules géantes, dans lesquelles on peut compter jusqu'à 30 noyaux et plus. Parmi ces cellules géantes, les unes ont leur protoplasma bien coloré et leurs noyaux sont très visibles; d'autres ont leur protoplasma à peine teinté, prennent au centre un aspect vitreux; les noyaux ont en partie disparu, se colorant mal; parfois la place qu'ils occupaient n'est plus représentée que par une vésicule vide.

De place en place, dans la préparation, se voient des amas de cellules embryonnaires très nombreux qui infiltrent les éléments que nous venons de décrire. C'est au milieu de ces amas embryonnaires que les cellules géantes, quand elles existent, sont particulièrement dégénérées.

Ailleurs parois et cavités alvéolaires sont confondues, mais quand on examine à un plus fort grossissement, on note que les parois très épaissies sont formées de fibrilles et de cellules allongées, tandis que la cavité est remplie de grosses cellules arrondies polygonales, à un ou plusieurs noyaux. Ces dernières, en se touchant par leurs faces, donnent l'aspect d'un véritable pavage de l'alvéole.

De ces points, on passe insensiblement à d'autres où les cellules endothéliales ont à peu près totalement disparu, et parois et cavités alvéolaires sont envahies par du tissu conjonctif de nouvelle formation.

Ces lésions, que nous venons de décrire, sont surtout accusées autour des bronches, dont l'épithélium est en général desquamé; la lumière de ces conduits est en partie comblée par les cellules épithéliales mêlées à des cellules embryonnaires. Quant à leur paroi, elle est épaissie, infiltrée de cellules rondes, et autour d'elle il y a une formation active de tissu conjonctif. Ces vaisseaux sont vides de sang ou thrombosés; il y a de la périartérite.

Dans les points de la préparation où la lésion correspond à son maximum de développement, toute trace d'architecture normale du poumon a disparu; des bandes épaisses de tissu conjonctif sillonnent la préparation. Ce dernier tissu est surtout formé de fines fibrilles, circonscrivant des mailles plus ou moins étendues, mais l'élément cellulaire est peu nombreux.

Au milieu de ce tissu néoformé se voient des amas cellulaires de

formes et de dimensions variables. Les cellules qui les composent sont volumineuses, renferment un ou plusieurs noyaux. Ce sont évidemment là les derniers vertiges de l'endothélium pulmonaire desquamé et proliféré.

De place en place, enserrés par le tissu conjonctif, on remarque des amas de cellules embryonnaires généralement arrondis ou ovalaires et circonscrits par une fine paroi conjonctive. Le tout paraît correspondre à des lymphatiques thrombosés.

Les lésions de sclérose avancée que nous venons de décrire siègent manifestement dans le voisinage des bronches. Certains de ces conduits présentent un manchon fibreux extrêmement épais.

En aucun point des différentes préparations que nous venons d'étudier nous n'avons trouvé de foyers bien nets de dégénérescence caséeuse.

Obs. IV. — *6 octobre 1898.* Un lapin du poids de 2600 grammes reçoit dans la trachée, dilués dans 1 centimètre cube d'eau stérilisée, *30 milligrammes* de chloroformine humaine.

14 novembre. Nouvelle inoculation de *50 milligrammes* d'extrait chloroformé dilués dans 1 centimètre cube 1/2 d'eau stérilisée.

10 décembre. Nouvelle inoculation de *40 milligrammes* de chloroformine dilués dans 2 centimètres cubes d'eau.

16 janvier 1899. Inoculation de *160 milligrammes* d'extrait chloroformé dilués dans 3 centimètres cubes d'eau.

27 janvier. Inoculation de *140 milligrammes* de chloroformine humaine dilués dans 3 centimètres cubes d'eau stérilisée.

13 février. Inoculation de *150 milligrammes* de chloroformine dilués dans 2 centimètres cubes d'eau.

11 mars. Inoculation de *200 milligrammes* de chloroformine humaine dilués dans 2 centimètres cubes 1/2 d'eau.

26 avril. Inoculation de *160 milligrammes* du même extrait dans 2 centimètres cubes 1/2 d'eau.

28 avril. Le lapin meurt. Autopsie : *Poumons*, le gauche présente au lobe supérieur une hépatisation rouge très accusée, avec, çà et là, des points jaunâtres; le lobe inférieur présente de l'hépatisation grise avec quelques points jaunâtres. En certains endroits, le tissu pulmonaire est rétracté, parcouru de bandes fibreuses. Emphysème du bord inférieur.

Au niveau du hile, à l'endroit où la bifurcation bronchique pénètre dans le lobe inférieur, se voit une masse du volume d'une noisette, pleine de pus caséeux et entourée d'une coque épaisse de tissu fibreux.

Poumon droit présente dans toute son étendue des zones d'hépatisation grise parcourues de bandes de sclérose; il est dur à la coupe et rétracté en certains points.

Examen histologique. — Les fragments examinés sont puisés dans les points ou la lésion paraît le plus avancée.

Après coloration à l'hématéine-éosine, on note que les parois alvéo-

laires sont très épaissies. Leur cavité est remplie d'éléments embryonnaires et de cellules endothéliales desquamées. Ces dernières cellules sont volumineuses, tuméfiées, beaucoup renferment plusieurs noyaux, et quelques-unes ont tous les attributs de la cellule géante.

De place en place, et de préférence autour des bronches et des vaisseaux, se voient de grandes bandes de tissu scléreux formées de fines fibrilles ondulées, avec quelques rares cellules conjonctives. Ces bandes scléreuses sont parcourues de vaisseaux sanguins de nouvelle formation.

Dans plusieurs régions, on voit, soit dans les cavités alvéolaires, soit dans la lumière des vaisseaux, des amas de cellules embryonnaires. Ces dernières sont bien colorées, et nulle part on ne note de dégénérescence vitreuse ou caséeuse.

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Fig. 1. — Coupe d'un poumon de lapin mort à la suite d'inoculations successives, dans la trachée, d'extrait chloroformé, la mort est survenue 33 jours après la première inoculation.

Pneumonie interstitielle au début; dans la cavité alvéolaire se voient deux cellules géantes (Cf. obs. II).

Coloration à l'hématéine-éosine, grossissement 400 diamètres.

Fig. 2. — Coupe empruntée au même poumon. Dans la plus grande partie de la préparation, les alvéoles ne sont plus reconnaissables. Parois et cavités sont envahies par du tissu conjonctif de nouvelle formation se teintant faiblement par l'éosine et le picro-carmin. Au milieu de ce tissu se voient des alvéoles de formes et de dimensions variables dont l'épithélium a subi un retour vers l'état cubique et cylindrique. (Comparer cette figure avec celle empruntée au mémoire de M. Cornil et insérée dans le texte.)

Il est intéressant de remarquer que ces nappes de tissu conjonctif néoformé ont été obtenues après 33 jours d'inoculation de l'extrait chloroformé.

Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement 80 diamètres.

Fig. 3. — Coupe d'un poumon de lapin mort à la suite d'inoculations successives, dans la trachée, d'extrait chloroformé, la mort est survenue près de 5 mois après la première inoculation.

Pneumonie interstitielle très avancée. Le tissu conjonctif est formé de fibrilles formant des mailles assez lâches. Au milieu des bandes conjonctives, alvéoles déformés et remplis de cellules endothéliales volumineuses renfermant un ou plusieurs noyaux (Cf. obs. III).

Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement 80 diamètres.

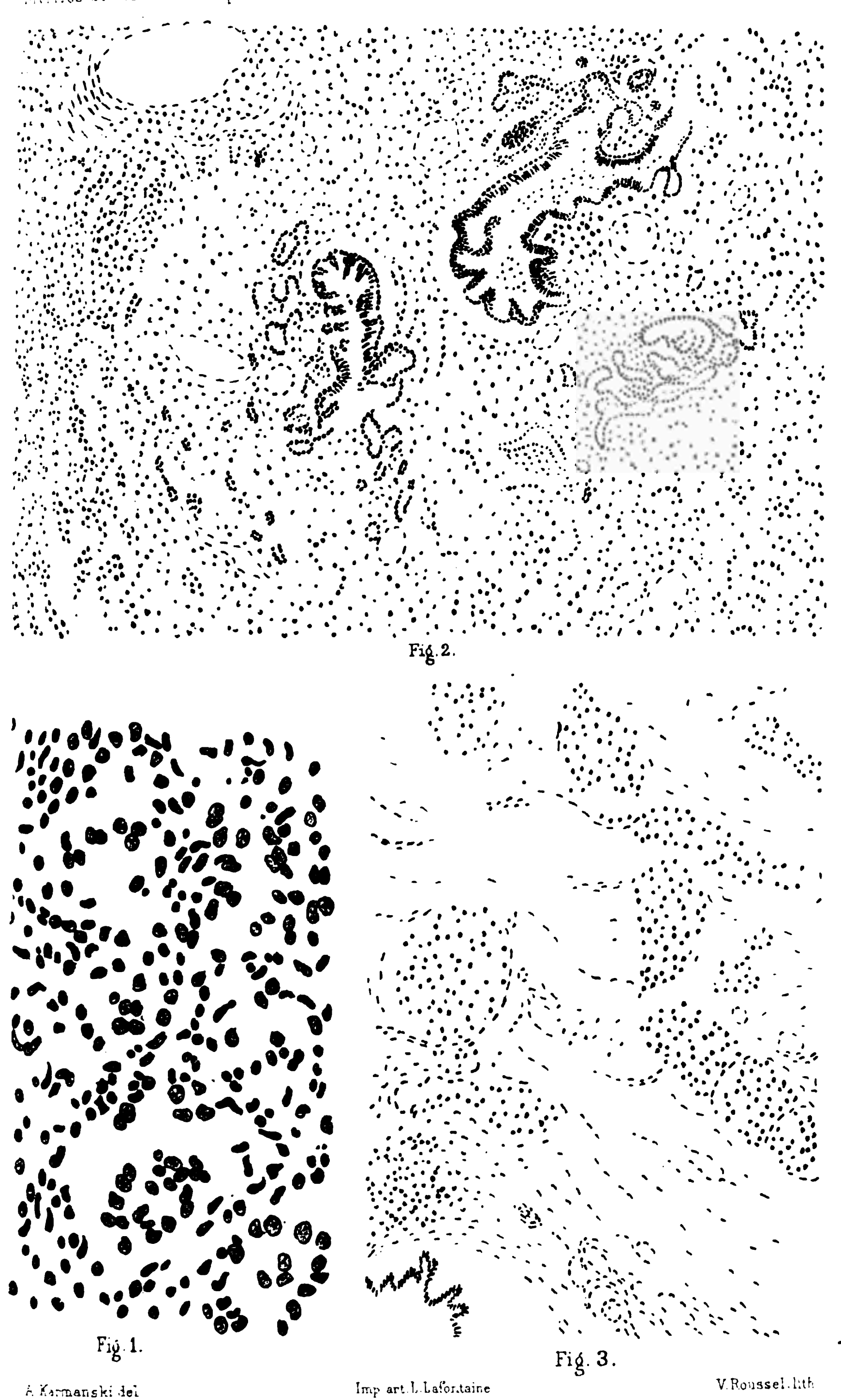

Fig. 2.

Fig. 1.

Fig. 3.

A. Karmanski del. Imp. art. L. Lafontaine V. Roussel lith.

Masson & Cie, Editeurs.

V

NOUVELLES RECHERCHES HISTOLOGIQUES
SUR LA DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE

PAR

M. André OBRZUT,

Professeur d'anatomie pathologique à la Faculté de médecine à Léopol.

(PLANCHE IV.)

La dégénérescence amyloïde continue à être l'objet de recherches assidues jusqu'à ces dernières années. C'est surtout le côté étiologique du problème en question qui est à l'ordre du jour. Les travaux de Charrin, Krawkow, Czerny, Nowak, Schyrilowsky et autres contribuèrent considérablement à élucider bien des points obscurs relatifs à l'étiologie de l'affection, de sorte que nous sommes assez bien informés sur les conditions étiologiques qui déterminent la production de la substance amyloïde.

Un autre point qui n'est guère moins clair que le précédent, c'est la nature même du processus, les relations réciproques de la substance amyloïde et des organes envahis par ce produit pathologique. Les cellules spécifiques de tout organe affecté se comportent d'une manière tout à fait passive, elles ne subissent elles-mêmes aucune dégénérescence amyloïde, elles s'atrophient seulement jusqu'à complète disparition sous la pression mécanique exercée sur elles par la substance amyloïde.

Le siège principal, presque exclusif, de la substance amyloïde est le tissu conjonctif vasculaire, c'est celui-ci qui seul subit la dégénérescence. Comment se fait cette dégé-

nérescence, est-ce par une sorte d'imbibition ou d'apposition? C'est ici que les opinions divergent. D'après Wichmann[1], les rapports entre les éléments du tissu conjonctif et des vaisseaux d'une part, et la substance amyloïde d'autre part, seraient analogues à ceux qui existent entre les cellules spécifiques des organes et cette substance, c'est-à-dire, ici aussi aurait lieu l'infiltration interstitielle et les éléments de ce tissu, aussi bien cellulaires que fibrillaires, subiraient une atrophie secondaire due à la pression de la substance amyloïde inter- et juxtaposée. Cette manière de voir est, d'ailleurs, assez conforme à la thèse une fois admise et démontrée de la passivité absolue des cellules dans la production de la substance amyloïde. Pourquoi les cellules conjonctives et musculaires, et les éléments qui en dérivent, seraient-elles régies par d'autres lois que les cellules hépatiques ou rénales?

Le point le moins éclairci et presque tout à fait obscur de toute la question, c'est la provenance de la substance amyloïde. Sa provenance des éléments cellulaires, comme transformation ou sécrétion de ceux-ci, tout en étant admise par plusieurs auteurs, est loin d'être démontrée. Donc il a fallu chercher ailleurs cette origine. Sont-ce les sucs nutritifs en circulation qui servent de véhicule à cette substance? Cette hypothèse s'imposait d'elle-même. L'absence de la substance amyloïde dans le sang et dans d'autres sucs nutritifs n'est pas contraire à cette hypothèse. Aussi admet-on aujourd'hui généralement que la substance amyloïde provient des substances albumineuses en circulation, lesquelles, sous l'action des toxines lésant les cellules et modifiant la composition chimique des sucs, donnent naissance à la substance amyloïde. Cette hypothèse, tout en étant bien fondée, ne nous dit pas grand'chose et tous les détails relatifs à la naissance de la substance amyloïde confirment à échapper à nos méthodes d'investigation. Cet état de nos connaissances ne fut guère modifié par les recherches expérimentales de M. Czerny. La substance amyloïde ne se trouve dans

1. Wichmann, Die Amyloïderkrankung (*Ziegerls Beiträge*, t. 13, 1893. p. 487). Bibliographie assez complète.

aucune cellule, dans les leucocytes non plus. Ceux-ci, aussi bien que tout autre élément cellulaire, n'entrent pour rien dans la production de l'amyloïde.

M. Pétrone[1] cherche à établir un rapport bien autrement intime entre des tissus dégénérés et le sang. D'après cet auteur, « la dégénérescence amyloïde est l'effet d'une continuelle et lente infiltration de pigment hématique dans les tissus, qui se produirait dans les infections très chroniques (syphilis, tuberculose, impaludisme); elle proviendrait également d'une continuelle et lente transformation que ledit pigment subirait au contact des mêmes tissus ». Cette opinion hardie et inédite a pour fondement ce phénomène que les organes ayant été le siège de l'effusion du pigment hématique, par exemple les infarctus hémorrhagiques du poumon, montraient les colorations particulières à la substance amyloïde. L'auteur a négligé de nous relater d'autres détails microscopiques sur les tissus colorés comme la substance amyloïde. La même coloration fut constatée par l'auteur sur des épithéliums du rein imbibé pendant 24 heures dans du sérum sanguin avec hémoglobine dissoute par congélation. Était-ce vraiment la substance amyloïde constatée pour la première fois dans les épithéliums? Je ne le crois pas, et l'auteur même s'abstient de le prétendre d'une façon plus positive.

J'ai cherché à maintes reprises à obtenir la coloration des infarctus pulmonaires, signalée par M. Pétrone, mais toujours avec un résultat négatif; toute la préparation, aussi bien fraîche que durcie, prenait la couleur bleue. La couleur rose est d'ailleurs loin d'être uniquement propre à la substance amyloïde. Accidentellement on obtient la même coloration du stroma des angiomes caverneux du foie, des cloisons fibreuses du goître colloïde, etc. Je ne veux pas par là contester sommairement l'existence de la substance amyloïde dans les infarctus hémorrhagiques du poumon. Même dans la bibliographie ancienne nous en trouvons souvent la mention[2]. Mais, dans ces cas, il s'agissait d'une substance

1. Pétrone, Recherches sur la dégénérescence amyloïde expérimentale (*Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1898, t. 10, p. 682).
2. Friedrich, Jurgens et d'autres, Cf. Wichmann, *l. c.*

amyloïde véritable et non d'une infiltration par le pigment hématique.

Il y a une dizaine d'années[1] j'émis cette supposition, pas assez fondée, comme j'ai le regret de le constater aujourd'hui, que la substance amyloïde des anses glomérulaires provient d'une métamorphose des globules rouges du sang. Depuis j'ai prêté une attention continue à chaque cas de dégénérescence amyloïde qui s'est rencontré à l'autopsie (à l'Institut de M. Hlava à Prague, puis à mon Institut à Lemberg). Très souvent, j'ai eu à ma disposition un cadavre bien frais, 2 ou 3 heures après la mort. Pendant ce laps de temps, j'ai examiné environ une centaine de cas de dégénérescence amyloïde. Les préparations ont été durcies au sublimé concentré (1 heure, H_2O puis alcool), à la formaline et à la solution de Flemming, jamais au liquide de Müller ou à l'alcool seul.

La plus grande partie de ces cas n'a révélé rien de particulier. A l'aide de n'importe quelle méthode de durcissement et de coloration, on trouve à l'examen microscopique toujours les mêmes masses amyloïdes le long des capillaires hépatiques, la même compression, atrophie et destruction des trabécules hépatiques. Il en est de même pour la rate. L'examen des bandes et les masses unies de la substance amyloïde ne montre rien en ce qui concerne leur origine, leur histogenèse. Ce que révèle avec une parfaite évidence l'examen de ces cas communs, ce n'est que le rapport entre la substance amyloïde et les éléments cellulaires, notamment la passivité absolue de ceux-ci pour la production de celle-là.

A l'aide d'une méthode de coloration que je vais exposer plus loin, j'ai réussi, en outre, à constater sur plusieurs préparations de foie la même passivité des parois capillaires; elles n'étaient qu'englobées dans les masses amyloïdes, la limite en était très nette.

La dégénérescence amyloïde est, la plupart du temps, un processus très chronique. C'est évidemment en raison

1. Obrzut, Origine des produits inflammatoires du rein (*Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1889, page 444 et suivantes).

de la longue durée et de la [illegible] évolue la dégénérescence, qu'il est si difficile, presque impossible de surprendre quelque élément figuré ou [illegible] au moment où il donne naissance à la substance amyloïde. De temps en temps il arrive pourtant des cas où la dégénérescence évolue d'un pas [illegible] n'envahit au plus haut degré que certaines parties d'un organe, tandis que les parties adjacentes sont indemnes. Dans la rate, plus ou moins amyloïde, je constate quelquefois des foyers hémorrhagiques. Dans deux cas de ma collection les foyers étaient très nombreux. Leurs dimensions et formes étaient très variables, la plupart n'atteignaient guère les dimensions d'un grain de tapioca, rarement ces foyers étaient jusqu'à deux ou trois fois plus grands qu'un follicule dégénéré.

L'examen de tant de cas de dégénérescence amyloïde ne m'ayant pas donné de résultat, ce sont ces cas atypiques de l'affection qui attirèrent toute mon attention.

Afin d'être sûr d'une bonne fixation de tous les éléments, je coupai dans les organes à examiner des tranches très minces, d'un millimètre et demi ou 2 millimètres au plus et les plongeai immédiatement dans les liquides durcissants. Les coupes provenant des tranches plus épaisses ne donnent pas de coloration uniforme et caractéristique pour chaque élément.

Pour éviter toute confusion de couleurs les coupes doivent être extrêmement minces; les éléments de petites dimensions ne sont pas alors superposés, les uns sur les autres, par exemple les leucocytes sur les globules rouges ou sur des parcelles de la substance amyloïde.

La nature amyloïde d'une substance fut toujours constatée à l'aide de la méthode de M. Cornil : Solution aqueuse de violet de méthyle, lavage à l'eau additionnée très faiblement d'acide acétique, examen avec ou sans glycérine. Cette coloration de la substance amyloïde, qui est beaucoup plus sensible et sûre que celle obtenue, avec l'iode et l'acide sulfurique, peut être précédée de la coloration en rouge des noyaux par la safranine, et suivie de la coloration vert très

clair des globules rouges par une très faible solution d'acide picrique. De telles préparations décèlent, il est vrai, la moindre parcelle de la substance amyloïde, mais les contours des éléments et d'autres caractères microscopiques des tissus ne sont jamais si nets, si précis que sur des préparations différenciées à l'alcool et montées au xylol-damar.

Pour obvier aux inconvénients signalés de la méthode de Cornil et ne pas perdre les avantages du lavage à l'alcool, je me suis servi de la méthode suivante : Coloration pendant 15 à 30 minutes à la safranine aqueuse concentrée, lavage à l'eau, puis à l'alcool (traces de HCl), ensuite, alcool 96 p. 100. Les coupes colorées ainsi pour les noyaux furent plongées dans un mélange d'acide picrique et de nigrosine (de Grübler, Leipzig) et y restèrent pendant quelques minutes (3 à 10), ensuite un très court lavage à l'eau et à l'alcool et montage au xylol-damar. Les couleurs de ces préparations sont des plus variées : les noyaux sont rouges, le protoplasma (cellules hépatiques), brun jaunâtre, les fibres élastiques sont colorées en bleu très foncé, moins foncées les fibrilles du tissu conjonctif; la substance amyloïde prend une belle couleur bleu clair, la fibrine fibrillaire, bleu verdâtre, la fibrine homogène se rapproche sensiblement de l'amyloïde; les globules rouges du sang, jaune verdâtre (durcissement au liquide de Flemming), et vert jaunâtre très clair (durcissement au sublimé ou à la formaline). Si les coupes proviennent d'un cadavre ouvert quelques heures seulement après la mort et si les tranches dans toute leur épaisseur ont été vite pénétrées par les liquides durcissants, les couleurs que montre chaque substance sont très nettes et toujours les mêmes.

Sur des coupes très minces la constatation de la moindre parcelle de la substancc amyloïde n'est point difficile. D'ailleurs, je me suis toujours servi de ces deux méthodes, de l'une comme contrôle de l'autre.

La rate hyperémiée, dans un stade pas trop avancé de la dégénérescence, est très propre à nos rachitiques. La plupart du temps le contenu des vaisseaux sanguins et des vastes sinus, remplis de sang, de même le contenu des canaux san-

guins creusés en divers sens dans les foyers amyloïdes, se distinguent par leur coloration, ainsi que par d'autres qualités microscopiques, d'une façon si claire, que la confusion des éléments est impossible. Dans les masses amyloïdes plus vastes, on distingue des canaux et des canalicules tellement étroits qu'ils ne contiennent qu'une seule rangée de globules rouges. Ceux-ci, quelquefois aplatis de deux côtés, malgré leur contact immédiat avec la substance amyloïde, sont tellement différents de celle-ci qu'au premier coup d'œil on pourrait écarter toute idée d'une transformation quelconque des globules sanguins en une substance tellement différente. Et pourtant, à l'examen plus approfondi, plus continu, et surtout libre de tout parti pris, cette idée commence à être moins étrange. Dans les cas communs de rate amyloïde on ne constate ordinairement qu'une simple juxtaposition des globules rouges contre les masses amyloïdes. Il en est autrement en beaucoup d'endroits pour certaines rates où, par suite d'une dégénérescence plus ou moins nuancée, surviennent des troubles circulatoires parfois très marqués. Des capillaires deviennent de vastes sinus sanguins, il se forme de véritables foyers hémorrhagiques au sang liquide ou coagulé. Les foyers fibrineux dans diverses parties des rates dégénérées et hyperémiées sont un phénomène très fréquent. La circulation dans ces sinus sanguins est nécessairement très ralentie, des stases complètes, au moins passagères, ont lieu sans doute. C'est justement dans ces rates que les masses amyloïdes se présentent sous un aspect peu commun et que je viens de qualifier d'atypiques.

Les bandes amyloïdes qui suivent les parois vasculaires n'offrent ordinairement rien de particulier. Notre attention est attirée par ce qui se passe, à l'intérieur des sinus sanguins et de vastes amas de globules rouges, dans des masses verdâtres ou chair jaune vert (Flemming ou sublimé). Dans ceux-ci on remarque des grumeaux et des blocs de substance amyloïdes, plus ou moins nombreux (Planche IV, fig. 6). Les dimensions, les formes, les contours en sont excessivement variés. Les plus petits dépassent à peine le diamètre d'un globule rouge ; les blocs plus grands le dépassent plusieurs

fois. Les blocs sont souvent lobulés et rappellent beaucoup des colonies actino-mycotiques au milieu des foyers purulents. D'autres blocs sont plus irréguliers, leurs bords sinueux. Ils sont tantôt isolés, tantôt unis entre eux, à l'aide des prolongements amyloïdes. En d'autres endroits, les masses amyloïdes (blocs et grumeaux) plongées dans des sinus sanguins adhèrent à la paroi qui circonscrit la cavité sanguine et flottent dans le sang. Les bords des blocs amyloïdes sont souvent unis et parfaitement lisses. Les rapports entre eux et les globules rouges sont nuls; c'est une simple juxtaposition. Mais il n'en est pas toujours ainsi. Il y a des endroits où les contours des masses amyloïdes témoignent des relations réciproques très étroitement intimes entre ces masses et les globules rouges adjacents. Ceux-ci sont souvent logés dans les incisions semi-lunaires creusées dans les bords des masses amyloïdes (fig. 6). Les incisures sont près l'une de l'autre, correspondant exactement aux globules rouges qui y sont logés. Des crêtes formées par les incisures semi-lunaires partent ordinairement de minces prolongements de la substance amyloïde, et s'insinuent en forme de filaments qui s'amincissent plus ou moins profondément entre les globules rouges de la première rangée. Ces filaments issus de la substance amyloïde et identiques avec elle (la réaction tinctoriale en est la preuve) atteignent quelquefois jusqu'à la deuxième rangée des globules rouges. Quelquefois on constate même des cercles complets de filaments amyloïdes formés autour des globules de la première rangée. Sur les bords, où les globules rouges n'adhèrent pas si étroitement, on remarque souvent d'innombrables filaments rectilignes ou onduleux, plus ou moins serrés, perpendiculaires aux bords des masses amyloïdes qui en sont l'origine, ou convergents par faisceaux vers un point. Les bords ainsi finement frangés donnent à des blocs ronds un aspect étoilé, et à des blocs lobulés une ressemblance encore plus frappante avec des colonies actino-mycotiques.

Les grumeaux, les blocs et les étoiles de substance amyloïde sont souvent entourés d'une roue plus ou moins large, plus claire. Cette roue est ordinairement homogène,

elle se colore moins vivement en rose par le violet de méthyle et en bleu très pâle par la picronigrosine. La partie centrale fortement imbue de l'une ou de l'autre couleur est ordinairement unie, parfois elle est composée de plusieurs segments entourés chacun d'une zone plus claire. La partie centrale constitue donc une sorte de noyau autour duquel se forma la zone pâle périphérique. Les bords libres de cette dernière montrent souvent les mêmes caractères que ceux de la substance amyloïde plus dense, plus ancienne. On retrouve ici les mêmes filaments, les mêmes rapports avec les globules rouges.

Les blocs amyloïdes sont souvent disjoints, on y remarque une sorte de fentes et de crevasses plus ou moins profondes et larges, et toutes remplies de globules rouges. Je laisse de côté la question de savoir si ces fentes sont simplement des voies que s'était frayées le sang en y faisant irruption, ou si elles sont dues à la jonction des blocs, non encore achevée. Toujours est-il que les phénomènes dont les fentes en question sont le siège méritent toute notre attention. Les fentes changent souvent de direction et de largeur. Étant par places assez larges, elles se rétrécissent plus ou moins vite et ne donnent accès qu'à une seule rangée de globules rouges. Si des bords opposés de la fente partent des filaments amyloïdes, les globules rouges en sont souvent entourés, on dirait retenus dans leur étroit passage. C'est alors que l'on peut constater des phénomènes qui témoignent d'une métamorphose des globules rouges en substance homogène ou très finement grenue de la zone pâle périphérique. A l'examen minutieux on décèle dans cette zone une sorte de très petites lignes qui, par leur parcours, répondent exactement aux contours de globules rouges voisins (fig. 6). Le phénomène se voit très rarement; évidemment les globules rouges, une fois convertis en substance homogène et hyaline, se soudent tout de suite au reste de la zone périphérique et en augmentent la masse.

La circulation du sang à travers les fentes dans les blocs amyloïdes doit être nécessairement très ralentie et les bords irréguliers en rendent le passage encore plus difficile et

impossible. C'est pourquoi le sang subit très souvent une coagulation; les fentes sont alors remplies de fibrine homogène ou fibrillaire. La fibrine homogène ou finement grenue est nettement délimitée de la substance amyloïde à laquelle elle adhère; la fibrine est jaune verte, et sa substance amyloïde est bleue (Planche IV, fig. 4). Dans d'autres endroits, la coloration jaune verte de la fibrine passe insensiblement au bleu de l'amyloïde, la limite entre deux substances est effacée: au lieu de la fibrine, on ne trouve quelquefois qu'une teinte jaunâtre plus ou moins intense sur les bords bleus de la substance amyloïde.

Dans certaines cavités sanguines renfermant des blocs amyloïdes, on remarque dans les globules rouges une désagrégation que M. Arnold[1] qualifie de plasmorrhexis et plasmoschisis. Les fragments qui en résultent entourent quelquefois en grande quantité les blocs amyloïdes (Planche IV, fig. 1). On dirait que les blocs eux-mêmes se désagrègent. Il y a enfin des grumeaux de la substance amyloïde qui ne sont qu'un amas plus ou moins condensé des fragments en question. Les masses amyloïdes sont alors grenues et grumeleuses et non homogènes comme à l'ordinaire.

Dans la rate à foyers hémorrhagiques multiples, je constate encore un autre ordre de phénomènes. Les blocs y abondent. Dans les épanchements sanguins, on constate souvent que les globules rouges ne sont que peu ou nullement altérés. Sur les préparations durcies au sublimé, les globules rouges se colorent avec de l'acide picrique (picronigrosine). Or on en trouve quelquefois qui sont réfractaires à l'acide picrique, ils absorbent la nigrosine. Le nombre de ces globules réfractaires à l'acide picrique est toujours très restreint, 2, 3, 4. Ils sont serrés l'un contre l'autre et constituent une figure lobulée d'un bleu céleste, tranchant vivement sur la couleur intense jaune vert des globules serrés autour d'eux. Pourvu que les contours des globules bleus s'effacent, que la coloration bleue devienne plus intense, et on aura un bloc lobulé de la substance amyloïde. Quand on

1. Arnold, Zur Morphologie der intravasculären Gerinnung und Propfbildung (*Virchow's Archiv*. Bd. 155, S. 165, 1899).

compare des blocs véritables avec ladite figure, on est souvent frappé par la similitude absolue de formes et des lobules périphériques. Les modifications tinctoriales des globules rouges extravasés sont un phénomène fort commun, ils sont généralement dus à l'effusion et à l'altération chimique de l'hémoglobine et de la structure entière. C'est, en un mot, une métamorphose régressive. Mais, en est-il nécessairement ainsi en ce qui concerne nos figures lobulées. Ici, je n'ose ni affirmer ni nier, je relate seulement les faits exactement observés.

La coagulation du sang et la formation de la substance amyloïde, deux processus si différents, paraissent quelquefois avoir des rapports aussi étroits; du moins ils s'associent souvent dans les rates amyloïdes qui sont le siège des troubles circulatoires. Tout près des masses amyloïdes, on voit des épanchements sanguins dont le contour est plus ou moins converti en fibrine. Les filaments de celle-ci, lisses ou grenus, parcourent en divers sens et divisent l'épanchement en segments de dimensions et de formes très variées. Quelques segments contiennent un nombre restreint de globules rouges, d'autres plus grands en renferment des dizaines et des centaines. Or quelques-uns de ces segments à la place des globules rouges contiennent des blocs amyloïdes ordinairement homogènes. A force de chercher, on constate pourtant des blocs, ou des cercles absolument égaux, correspondant exactement aux contours des globules rouges renfermés au début dans le segment (fig. 4). Dans les segments entourés d'une graisse fibrineuse plus ou moins épaisse on trouve très souvent un réticulum fibrineux dont les mailles rondes sont constituées par des globules rouges pâlis. En comparant ces divers phénomènes entre eux, on arrive à une explication assez vraisemblable de la genèse des blocs amyloïdes à contours ronds. Ce serait tout simplement un groupe de globules rouges en voie de coagulation frappés d'une métamorphose amyloïde. C'est évidemment grâce à cet engrènement peu ordinaire de deux processus (coagulation au début et dégénérescenee amyloïde) que les contours des globules rouges restèrent visibles au milieu des blocs amyloïdes (fig. 3).

Au début de la dégénérescence amyloïde des follicules de la rate, on devrait s'attendre à trouver de minces lignes colorées en rouge par le violet de méthyle. Ces lignes représenteraient le stroma fibrillaire et les parois capillaires dégénérées. Mais c'est justement ce qui fait défaut. La substance amyloïde affecte ici la forme et l'aspect des bourrelets recourbés noueux qui s'entre-croisent et dont les bouts sont nettement découpés. Plus la dégénérescence est avancée, plus larges sont les bourrelets, plus restreint est le nombre de cellules lymphatiques. En certains endroits, où il n'y a pas de bourrelets on trouve de nombreux grains ronds ou polygonaux à angles émoussés. Les grains colorés en rouge (par le violet de méthyle) sont mêlés avec des globules rouges et en rappellent vivement les formes et les dimensions. Les bourrelets et les grains amyloïdes ne sont pas, à coup sûr, les filaments du réticulum dégénéré.

Lorsque la substance amyloïde s'accumule de préférence au parcours de minces parois vasculaires, celles-ci deviennent des bandes plus ou moins larges homogènes, amyloïdes. Sur des préparations colorées à la picronigrosine, on aperçoit souvent le long des bandes un filament coloré en bleu beaucoup plus foncé. Le filament représente la coupe de la paroi vasculaire non épaissie, recouverte en dehors et en dedans de la substance amyloïde. Donc la paroi même ne subit pas de dégénérescence, la substance néoformée y adhère seulement.

Au début de cette localisation de la dégénérescence, on trouve les minces parois vasculaires intactes, non épaissies, mais à leur face externe, plus rarement interne, on rencontre de distance en distance des corpuscules ronds ou irréguliers. Ils sont quelquefois très rapprochés, l'un de l'autre ; la paroi vasculaire affecte alors un aspect dentelé.

Les phénomènes décrits plus haut dans les rates amyloïdes sont plus difficiles à constater, dans un foie amyloïde. A l'examen attentif on retrouve, dans certains cas, quelques altérations analogues à celles de la rate. Quand on passe du parenchyme normal à celui qui renferme beaucoup de substance amyloïde (la transition est quelquefois très brusque),

on peut bien distinguer la paroi capillaire qui s'enfonce dans des masses amyloïdes. La ligne d'un bleu foncé (la paroi capillaire) se laisse poursuivre loin dans la profondeur de la substance amyloïde. Celle-ci recouvre la face interne et externe de la paroi d'une bande plus ou moins large qui rétrécit la lumière capillaire jusqu'à la plus complète oblitération d'une part, et comprime les rangées de cellules hépatiques jusqu'à la complète destruction d'autre part. Au lieu des bandes amyloïdes on trouve, dans d'autres endroits, des masses irrégulières aux bords lisses ou dentés qui rétrécissent la lumière capillaire ou remplacent les cellules hépatiques disparues. Les bords des masses amyloïdes sont souvent hérissés de minces franges rectilignes ou onduleuses qui retiennent les globules rouges. Quand on examine une bande amyloïde, on retrouve souvent des franges perpendiculaires, aussi bien sur le bord capillaire que sur la face hépatique. Cela donne aux bandes amyloïdes l'aspect de brosses garnies de soies sur leurs deux faces.

Le siège initial des premières parcelles de la substance amyloïde est la face externe des parois capillaires. Du moins on trouve ici assez souvent de petits grains de cette substance, même loin de gros foyers amyloïdes. D'ailleurs l'apposition de la substance amyloïde ne se borne guère à la face externe de la paroi vasculaire ; dans la suite de la dégénérescence cette apposition se fait de la même façon à la face interne (Planche IV, fig. 5).

A en juger par diverses particularités de la substance amyloïde, la formation de celle-ci semble s'écarter de la façon ordinaire, qui consiste en apposition lente et progressive. On trouve, en particulier, dans les culs-de-sac des vaisseaux capillaires, la lumière de ceux-ci remplie d'une substance qui, au lieu d'être homogène comme à l'ordinaire, est grumeleuse et grenue, le bord libre en est indécis, muni de prolongements qui traversent la lumière capillaire et s'accrochent à la paroi capillaire du côté opposé. L'intensité de coloration n'est pas partout uniforme, la substance amyloïde est tantôt d'un bleu foncé, tantôt d'un bleu beaucoup plus clair. Ce n'est que très rarement que l'on arrive dans cer-

tains culs-de-sac capillaires à distinguer des corpuscules ronds colorés en rouge ou en bleu (violet de méthyle, ou picronigrosine), réunis en groupes plus ou moins serrés. Ces corpuscules ont absolument les mêmes formes et les mêmes dimensions que les globules rouges voisins ; on dirait que ceux-ci se transforment en ceux-là, tellement en est frappante la similitude (Planche IV, fig. 5).

Des faits non moins intéressants et qui fixent notre attention ont pour siège la face interne des vaisseaux d'un plus grand calibre. Les phénomènes qui vont être esquissés sont des plus précis dans certaines rates amyloïdes, où les parties sont fortement dégénérées. On trouve notamment sur certaines coupes transversales un rétrécissement notable, même une complète oblitération de la lumière. La tunique moyenne et l'adventice peuvent être intactes et le rétrécissement est uniquement dû à une substance homogène ou, par places, finement grenue ou fibrillaire, qui adhère à la face interne de la paroi vasculaire. Cette substance se détache quelquefois en lambeaux qui flottent dans la lumière ou s'accrochent à la face opposée, en constituant ainsi une sorte de cloison qui divise la lumière en deux segments inégaux. A en juger par les réactions tinctoriales, cette substance est tantôt amyloïde, tantôt hyaline, ou c'est de la fibrine. L'une passe insensiblement à l'autre et il n'y a pas moyen d'en déterminer les limites.

A l'intérieur de certains vaisseaux des rates amyloïdes, je trouve de temps en temps des concrétions à formes indéterminées, homogènes, ou très finement grenues qui ont toutes les propriétés de la fibrine fraîchement formée. C'est, à ce qu'il paraît, une formation agonique ou *post mortem*. Mais ce qui est remarquable, c'est leur coloration en rouge par le violet de méthyle, absolument pareille à celle d'une substance amyloïde.

Ces formations fibrineuses n'en diffèrent que par leur coloration à la picronigrosine, à savoir, qu'elles s'imbibent plutôt d'acide picrique que de nigrosine, et par conséquent, elles réagissent comme de la fibrine dans ce milieu colorant.

Tels sont les faits observés sur d'innombrables prépara-

tions de divers organes amyloïdes à l'aide des meilleures méthodes techniques et tinctoriales.

CONCLUSIONS

Des rapports très étroits entre le système vasculaire et le tissu conjonctif qui le supporte, d'une part, et la dégénérescence amyloïde, d'autre part, ne sont plus à démontrer; aujourd'hui leur existence n'est sujette à aucune controverse. Mais de quelle nature sont ces rapports intimes, les substances aux dépens desquelles se forme la substance amyloïde en tire son origine, sont-elles dissoutes ou suspendues seulement dans le torrent circulatoire? Autant de questions obscures qui en impliquent d'autres.

Les éléments qui donnent naissance à la substance amyloïde doivent nécessairement être contenus dans du sang. C'est une hypothèse pour laquelle tout concourt à justifier une apparence de vérité. L'idée que les leucocytes sont le véhicule de la substance en question, est dépourvue de tout appui histologique. Je n'ai jamais trouvé le moindre vestige de cette substance, ni en leucocytes en circulation, ni en cellules analogues fixes.

Les recherches mémorables de M. Mosso sur la coagulation du sang éclairèrent d'une vive lumière les ténèbres qui, grâce à la théorie de M. A. Schmidt, enveloppaient nos connaissances relatives à la coagulation et à la production de la fibrine. Les recherches de ce savant sont actuellement en bonne voie d'être confirmées sur tous les points essentiels. Il est donc établi que la plus grande partie des diverses sortes de fibrine, si ce n'est toute sa masse, est le produit des globules rouges du sang. Il en est probablement de même en ce qui concerne des substances dites hyalines. Les masses caséeuses de certains produits syphilitiques ont la même origine[1]. La série de substances pathologiques issues des globules rouges n'est pas encore complètement connue.

1. ALBRANT, Contribution à l'étude des gommes et de l'artérite syphilitique (*Bulletin international de l'Académie des sciences de l'Empereur François-Joseph I*, Prague, 1896).

Tout indifférentes qu'elles soient, elles n'en ont pas moins le même élément générateur. Il n'y a que l'agent étiologique, que le « comment » qui change.

En m'entourant de toutes les garanties d'exactitude nécessaires, je fus à même d'établir ses rapports histogénésiques étroits entre la substance amyloïde et les globules rouges du sang. Ce sont ces éléments mobiles qui pénètrent partout comme sels ou sous forme de fragments (par exemple, plaquettes de Bizzozero) qui, dans une suite de métamorphoses non encore exactement fixées, finissent par fournir de la substance amyloïde.

Pour que cette métamorphose ait lieu, la condition essentielle semble consister en une sorte d'immobilisation des globules rouges. Il y a plusieurs causes qui, en agissant simultanément, peuvent concourir à la production de ce phénomène. Dans ce sens agissent : l'élimination des globules rouges en dehors du torrent circulatoire (dégénérescence amyloïde péricapillaire), l'état visqueux acquis de ceux-ci (Mosso) et des éléments contigus, l'hyperémie suivie d'une stase, des épanchements sanguins, une coagulation non achevée, simultanée ou préalable, l'état filamenteux et irrégulier de la surface des masses amyloïdes en croissance, et enfin l'agent toxique et spécifique qui détermine la nature de la substance issue des globules rouges.

Il paraît exister pour les globules rouges plusieurs modes d'engendrer la substance amyloïde. Dans certains cas, ils se transforment directement, dans d'autres cas, le phénomène est précédé d'une désagrégation plus ou moins profonde (érythrocytolysis, plasmorrhexis, érythrocytoschisis) de ces globules.

Cette hypothèse (mes recherches ne sont qu'une première tentative pour en établir le fondement), n'est pas d'ailleurs tout à fait inédite. Plusieurs auteurs avaient déjà insisté sur les rapports existant entre la fibrine et la substance amyloïde (Friedreich, Chronszczewski, Jürgens[1]). D'après Jürgens, la substance amyloïde dérive même en ligne directe des masses fibrineuses (endocardite verruqueuse mitrale).

1. Cf. *Wichmann*, l. c.

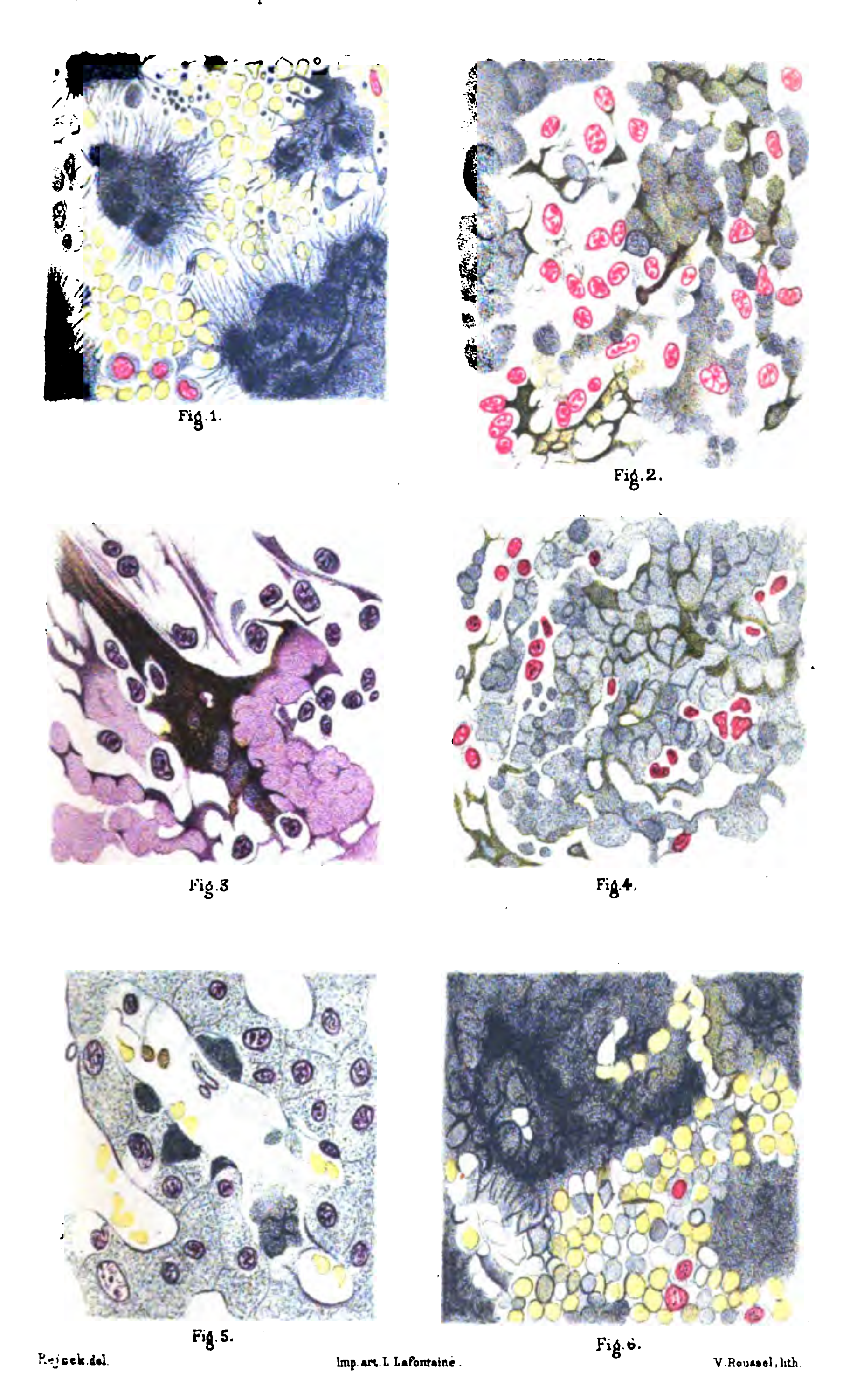


Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3 Fig. 4. Fig. 5. Fig. 6.

Rejsek del. Imp. art. L. Lafontaine. V. Roussel, lith.

Masson & Cie, Editeurs

Il y a encore bien des détails qui échappent à notre méthode d'investigation, mais pour lointaine qu'elle paraisse, la provenance de la substance amyloïde des globules rouges du sang n'en est pas moins évidente.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Fig. 1. — Cavité sanguine d'une rate amyloïde. Ses masses bleues représentent la substance amyloïde à bords filamenteux.

Fig. 2. — Rate amyloïde, coagulation et transformation amyloïde des globules rouges, la fibrine est jaune verdâtre, la substance amyloïde et les globules rouges en voie de dégénérescence colorés en bleu avec la picronigrosine.

Fig. 3. — Rate amyloïde, coloration avec le violet de méthyle (méthode de M. Cornil), la substance vert bleuâtre est de la fibrine; la substance rose-clair est amyloïde.

Fig. 4. — Rate amyloïde. Au milieu de la substance amyloïde, on remarque aisément les contours des globules rouges devenus amyloïdes, des globules intacts et de la fibrine.

Fig. 5. — Foie amyloïde. Premiers amas amyloïdes péri- et intra-capillaires.

Fig. 6. — Rate amyloïde. Transformation des globules rouges en substance hyaline et amyloïde dans un épanchement sanguin. Grossissement uniforme : Zeiss Oc. 3, immersion homogèue 1/12.

VI

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DU LYMPHANGIOME CIRCONSCRIT

PARTICULIÈREMENT DE SON CONTENU

PAR MM.

E. GAUCHER et **G. LACAPÈRE**,
Professeur agrégé, Médecin de l'hôpital Saint-Antoine. Interne des hôpitaux.

(PLANCHE V)

Au mois de novembre 1899, nous présentions à la Société de Dermatologie un enfant atteint de lymphangiome circonscrit probable de la lèvre inférieure.

Ce diagnostic s'appuyait sur l'examen extemporané du liquide contenu dans la tumeur, liquide où l'on pouvait constater la présence d'une grande quantité de leucocytes. Il a, de plus, été confirmé depuis par l'examen histologique de la petite tumeur.

Ce que nous nous proposons surtout d'exposer en détail, ce sont les résultats fournis par l'étude histologique des éléments contenus dans le liquide. Dans tous les cas de lymphangiome qui ont été publiés jusqu'à ce jour, l'étude histologique du liquide contenu dans la cavité et la description de ses éléments figurés font complètement défaut.

Les auteurs se sont contentés d'indiquer la présence de globules blancs dans ce liquide et semblent conclure dans tous les cas que les lymphangiomes contiennent de la lymphe normale.

L'étude approfondie du cas que nous rapportons nous a montré, au contraire, que nous nous trouvions en présence

d'une lymphe considérablement modifiée, présentant des éléments très spéciaux, et nous permet d'appeler l'attention sur une question restée obscure jusqu'ici.

Nous donnerons, après l'observation succincte de notre malade, la description des éléments du contenu et celle des coupes histologique de la tumeur. Enfin nous rechercherons l'origine possible et l'évolution des éléments que nous avons rencontrés.

Observation. — Le jeune L..., âgé de 11 ans, est atteint d'une petite tumeur de la lèvre inférieure dont le début remonterait à sept mois environ. C'est en effet au mois d'avril dernier que la mère de l'enfant remarqua une petite grosseur siégeant sur la partie droite de la lèvre inférieure.

Cette tumeur, grosse alors comme un pois, augmenta peu à peu jusqu'au volume d'une petite noisette qu'elle présente aujourd'hui.

Il n'y a rien à noter dans les antécédents de l'enfant, aucune affection à laquelle on puisse attribuer l'origine de cette tumeur.

La mère signale une chute qu'il aurait faite quelque temps avant l'époque présumée de l'apparition de la tumeur, mais il y a là, sans doute, plutôt une simple coïncidence qu'un rapport de cause à effet, le début de cette petite tumeur devant remonter beaucoup plus loin que le moment où elle est devenue apparente.

Ajoutons que l'enfant n'en a jamais souffert et que la tumeur est, aujourd'hui encore, parfaitement indolente.

Elle se présente à l'examen comme une masse de la grosseur d'une petite noisette, enfouie dans l'épaisseur de la lèvre inférieure. Elle fait saillie à la surface immédiatement à droite du sillon médian, et regarde un peu en arrière. Sa surface est d'un blanc rosé, striée de veinosités rougeâtres. Son sommet, lisse, hlanchâtre, est légèrement acuminé et semble formé par la seule épaisseur de la muqueuse recouvrant un contenu liquide.

Cette petite tumeur est rénitente, et l'on peut arriver, en la palpant, à percevoir une fluctuation vague.

Les caractères cliniques semblent ranger cette tumeur parmi les lymphangiômes circonscrits, mais c'est l'examen du contenu qui va nous donner la confirmation du diagnostic.

Nous ponctionnons la tumeur à son sommet, mais la seringue ne retire qu'une quantité insignifiante de liquide, celui-ci étant trop épais pour pénétrer dans l'aiguille.

Celle-ci retirée, il s'écoule par la petite plaie une assez grande quantité de liquide, que nous recueillons pour l'examiner, et l'écoulement s'arrête bientôt spontanément.

Ce liquide est extrêmement filant et visqueux. D'une couleur légère-

ment ambrée, il devient rosé à la fin, par suite du mélange du sang venu de la plaie faite par l'aiguille à la muqueuse.

Il est lent à se coaguler, et si on le recueille dans une pipette, on voit qu'il tient en suspension des flocons jaunâtres d'aspect muqueux.

Ce liquide se reproduit assez vite, et deux jours après avoir vidé la tumeur, nous constatons qu'elle est de nouveau remplie et présente la rénitence que nous avons constatée déjà.

Nous avons pratiqué plusieurs ponctions successives, et la coloration du liquide s'est légèrement modifiée. Il est devenu lactescent, opalin, sa constitution histologique demeurant la même.

L'examen microscopique, pratiqué immédiatement, montre que le liquide tient en suspension une grande quantité de corps présentant les caractères des leucocytes, ce qui confirme le diagnostic de lymphangiôme porté après l'examen clinique.

Les milieux de culture que nous avons ensemencés avec ce liquide sont restés stériles, résultat que nous prévoyions, étant donné l'absence de signes d'inflammation aiguë et l'absence de maladies infectieuses antérieures. Dans certains cas de varices lymphatiques précédées d'érysipèles à répétition, l'on a retrouvé en effet des streptocoques au sein des ectasies lymphatiques.

ÉTUDE DU CONTENU DE LA TUMEUR

Signalons avant tout que la numération des éléments figurés par millimètre cube n'a pas été possible, à cause de la viscosité du liquide et de l'impossibilité de le mélanger à un liquide de dilution quel qu'il fût.

Nous l'avons donc étudié à l'aide de préparations fraîches et à l'aide de préparations fixées et colorées, dont nous allons rapporter la description.

I. — *Préparations fraîches.*

Une petite quantité du liquide placée entre lame et lamelle est portée sous le microscope.

On constate une grande quantité de corpuscules de réfringence et de dimensions assez variables.

Les plus petits, de forme arrondie, uniformément granuleux, paraissent les plus réfringents. Leur diamètre ne dépasse pas 6 à 7 μ.

D'autres, un peu plus volumineux, présentent à leur intérieur une ou plusieurs masses dont la réfringence diffère

de celle du protoplasma et qui paraissent être des noyaux.

Le protoplasma de ces éléments contient souvent des granulations rondes, petites, et extrêmement brillantes.

Enfin les très grands éléments, qui atteignent 30 à 50 μ de diamètre, sont granuleux aussi. Les granulations, moins brillantes que dans la variété précédente ; sont de grosseur inégale. Le contour de l'élément est quelquefois estompé. De place en place, un amas de ces granulations indique la présence d'un des grands éléments. Le contour en est très diffus et il semble que l'on se trouve en face d'un amas de granulations graisseuses.

L'addition d'une goutte d'acide osmique en solution à 1/50 ne modifie pas l'aspect de la préparation, ce qui nous prouve que les granulations contenues à l'intérieur des cellules ne sont pas des granulations graisseuses.

On constate encore, sur la préparation fraîche, la présence de rares hématies, reconnaissables à leur réfringence moindre et à leur coloration ambrée. Ces hématies proviennent, en très grande partie du moins, de la plaie faite à la muqueuse pour extraire le liquide.

II. — *Préparations fixées et colorées.*

Technique. — Nous portons sur des lames de verre de petites quantités du liquide à examiner. Pour éviter d'altérer les éléments figurés qu'il contient, au lieu d'écraser ce liquide à l'aide d'une autre lame de verre, nous nous contentons d'étendre la gouttelette en tirant sur ses bords à l'aide d'une aiguille à dissocier.

Grâce à la viscosité de ce liquide, son épaisseur, partout à peu près égale, est suffisante pour que les éléments ne soient pas trop distants les uns des autres.

Fixation. — Ces préparations doivent être fixées à l'état frais et non après dessiccation comme les lames de sang. Une partie des lames est fixée par exposition aux vapeurs d'une solution d'acide osmique à 1/100 pendant 40 à 50 secondes. (Une plus longue exposition gênerait l'action des colorants.)

Le reste des préparations est fixé par le sublimé à saturation, par l'alcool au tiers, par l'alcool à 90°, mais les meil-

leurs résultats nous ont été donnés par un procédé de fixation spécial dû à l'obligeance de M. Dominici[1].

Après la fixation, les préparations sont débarrassées, par un lavage soigneux, de toute trace du réactif fixateur.

Coloration. — Nous avons employé différents procédés:

Eosine-orange, hématéine.
Thionine.
Bleu polychrome d'Unna.
Eosine-orange bleu de toluidine (Dominici)[2].

Après coloration, les préparations sont éclaircies et montées au baume ou à la résine damar.

L'étude de ces préparations nous montre les éléments suivants :

1° *Hematies.* — Peu nombreuses sur la plupart des préparations, manquant absolument sur quelques-unes, elles proviennent en majeure partie de la plaie de la muqueuse.

Elles ne présentent aucune altération dans leur forme ni dans leurs dimensions.

L'éosine-orange leur donne une coloration d'un rose-jaunâtre moins marquée au centre qu'à la périphérie.

2° *Leucocytes.* — Assez inégalement répartis dans les préparations, se réunissant de place en place en amas abondants et répondant à plusieurs types:

A. Polynucléaires.
B. Eosinophiles.
C. Mononucléaires :
  a) petits (lymphocytes);
  b) moyens et grands;
  c) gigantesques.
D. Formes spéciales.

Il faut remarquer tout d'abord que les différentes variétés de leucocytes ne sont pas également réparties dans le champ des préparations.

Les formes mononucléaires gigantesques, en particulier, se trouvent souvent en amas très considérables, au milieu desquels on ne rencontre pas ou on ne rencontre que très peu

1. Ce procédé, encore inédit, sera publié prochainement par M. Dominici.
2. Même remarque que dans la note précédente.

de polynucléaires. D'autres éléments semblables se montrent encore isolés, hors des amas, disséminés dans toute la préparation.

Les polynucléaires, au contraire, sont plus isolés ou en amas moins considérables, et à peu près également répartis.

Les éosinophiles sont très rares.

Enfin nous rencontrons des formes spéciales, qu'on peut à première vue confondre avec les polynucléaires et que nous étudirons plus loin en détail.

Le rapport de ces différentes variétés, qui change quelque peu d'une préparation à l'autre, nous a donné la moyenne suivante :

A. Polynucléaires	51	p. 100.
B. Eosinophiles	0,3	—
C. Mononucléaires (totaux 39) :		
a) lymphocytes	1	—
b) moyens et grands	6	—
c) gigantesques	32	—
D. Formes spéciales	10	—

Nous allons maintenant étudier chacune des variétés isolément et en détail.

A) ***Polynucléaires***. — Les polynucléaires, qui représentent environ la moitié des éléments que nous rencontrons, se présentent en général avec leurs caractères habituels.

Leur forme est le plus souvent arrondie, quelquefois ovalaire ou légèrement irrégulière.

Ils sont limités par un bord net et se détachent bien sur le fond de la préparation.

Leurs dimensions transversales varient entre 8 et 12 μ, et si ces dimensions sont quelque peu inférieures à celles qui sont ordinairement admises [1], c'est que les éléments n'ont pas été aplatis comme dans les préparations de sang, où l'on étale la gouttelette de sang à l'aide d'une lame rodée ou d'une baguette de verre. Sur nos préparations où le liquide a été étalé par des tractions exercées sur les bords de la gouttelette, nous constatons, en faisant varier la vis micromé-

1. Diamètre moyen 12 μ, avec des écarts de 10 à 14 (Jolly. *Thèse* Paris, 98, p. 9).

trique, que les éléments ont une épaisseur, qu'ils sont conservés par le réactif fixateur dans leur forme sphérique.

Sur l'une de nos préparations où le liquide a été étalé, écrasé entre deux lames de verre, nous retrouvons ces polynucléaires aplatis, sans épaisseur appréciable, et avec les dimensions ordinairement admises, c'est-à-dire 12 μ en moyenne.

Le noyau se colore vivement en bleu par l'hématéine, le bleu de toluidine, etc.

Il se compose de plusieurs masses distinctes, situées souvent dans des plans différents et que l'on distingue en faisant varier la vis micrométrique.

Ces masses ne sont pas homogènes, mais présentent un pointillé foncé indiquant un réseau chromatique serré. Elles sont réunies par des filaments chromatiques plus ou moins ténus, mais bien colorés, et l'on constate facilement que ces masses ne constituent pas des noyaux séparés, mais simplement des portions d'un même noyau. Cette individualité à été indiquée autrefois par Ranvier[1], elle a été constatée aussi par Ehrlich [2], Flemming [3], Heidenhain [4], etc.

Ces masses chromatiques se disposent de façon différentes, en U, en E, en S, etc. [5].

Un certain nombre de polynucléaires présentent un noyau annulaire, mais, sur nos préparations où les polynucléaires n'ont pas été écrasés, on peut constater que cette forme en anneau est due à ce que les deux extrémités d'un noyau en U sont venues se recouvrir sans se fusionner réellement, et les variations de la vis micrométrique montrent que les deux extrémités de l'U, situées dans des plans différents, sont simplement superposées.

Le protoplasma, très légèrement granuleux, est à peine teinté en rose très pâle par l'éosine orange.

1. Ranvier. Recherches sur les éléments du sang (*Arch. de Physiol.*, 1875).
2. Ehrlich. *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*. Berlin, 1891.
3. Flemming. Ueber Theilung und Kernformen bei Leucocyten, etc. (*Arch. f. Mikr. Anat.*, 1891, 37, p. 249).
4. Heidenhain. *Kern und Protoplasma in Festschr. Köllik*. Leipzig, 1892, p. 15.
5. Jolly. *Loc. cit.*, p. 7.

A côté de ces formes, identiques à celles que l'on rencontre normalement dans le sang, il existe des formes qui paraissent pathologiques.

Dans ces éléments altérés, le protoplasma présente des grains brillants non colorés en noir par l'acide osmique, qui semblent être de petites vacuoles.

Le noyau se colore d'une façon moins intense que celui des polynucléaires normaux, et sur quelques éléments il semble formé par des masses nettement séparées, les filaments chromatiques d'union ayant disparu; les masses nucléaires distinctes possèdent cependant encore leur réseau chromatique.

B) *Éosinophiles.* — Très rares, comme nous l'avons dit plus haut, ils sont de petite taille, ne dépassant pas le volume des polynucléaires. Leur forme est, en général, assez régulière, arrondie ou ovalaire.

Le noyau, vivement coloré par les bleus, est constitué en général, comme dans le sang, par deux masses chromatiques que réunit un filament. Quelquefois le noyau est multilobé, comme celui des polynucléaires.

Le protoplasma est criblé de granulations assez fines. Très vivement colorées en rose-orangé par l'éosine orange, ces granulations se détachent nettement sur le fond incolore du protoplasma.

C) *Mononucléaires.* — Nous les avons déjà divisés en trois catégories : *a*) lymphocytes; *b*) moyens et grands mononucléaires; *c*) formes gigantesques.

a) Les lymphocytes, fort peu nombreux, répondent au type des lymphocytes du sang et de la lymphe.

Ne dépassant pas la taille d'un globule rouge, ils présentent un noyau bien coloré, rond ou en haricot replié sur lui-même, et occupant la presque totalité de l'élément.

Autour du noyau, on voit une mince bande de protoplasma, qui, sur certains éléments, se distingue à peine.

b) La seconde classe est constituée par les moyens et grands mononucléaires.

Ce sont des leucocytes dont le diamètre varie de 8 à 20 μ, à noyau unique faiblement coloré et montrant un réseau

chromatique lâche où se distinguent un ou deux nucléoles. Ce noyau, arrondi ou réniforme, le plus souvent excentrique, d'un diamètre de 6 à 10 μ, s'entoure d'un protoplasma finement granuleux, ne se colorant pas sous l'action des réactifs basiques ou acides.

Cette forme répond aux moyens et grands mononucléaires normaux du sang et de la lymphe.

c) Nous réservons le nom de formes gigantesques à des éléments qu'on ne rencontre pas dans le sang ni dans la lymphe à l'état normal.

Ces éléments ont été décrits dans la pulpe de la rate, les nodules inflammatoires, etc... Leur fonction est d'englober et de faire disparaître les éléments trop volumineux ou trop résistants pour être absorbés par les leucocytes ordinaires. Aussi leur a-t-on donné le nom de giganto-phagocytes ou de macrophages.

Sur nos préparations nous les rencontrons souvent en amas considérables, tandis que, par places, leur nombre tombe fort au-dessous de celui des éléments des autres variétés. Donnons-en les principaux caractères.

Le giganto-phagocyte présente une forme en général arrondie ou ovalaire, quelquefois plus ou moins irrégulière.

Le bord est légèrement diffus, quelquefois tout à fait effacé, l'élément se confondant alors avec les éléments voisins ou s'estompant insensiblement.

Le noyau, ovalaire ou réniforme, se colore en violet pâle, mais cette coloration est d'autant plus vive que l'élément est plus vivace, mieux en mesure de remplir sa fonction. Il présente un réseau chromatique lâche dans les mailles duquel on distingue souvent un nucléole.

Le giganto-phagocyte offre des dimensions considérables : sur nos préparations, où les éléments n'ont pas subi d'aplatissement, son grand diamètre atteint 40 μ et plus. Le diamètre du noyau varie entre 8 et 12 μ, atteignant ainsi la taille d'un polynucléaire.

Ces dimensions énormes différencient nettement ces élé-

1. LEREDDE et BEZANÇON. *Presse médicale*, 23 novembre 1898.

ments des grands mononucléaires normaux qui présentent un diamètre de 15 à 20 μ [1]. Les caractères du protoplasma vont établir entre ces deux variétés des différences plus nettes encore.

Ce protoplasma n'est pas granuleux comme celui des mononucléaires normaux. Il se présente sous forme d'un treillage, d'un réseau coloré en violet très pâle, et enserrant dans ses mailles une série de points brillants de volume légèrement variable qui pourraient passer pour des granulations graisseuses.

Dans certains cas, le noyau, à peine coloré ou pas coloré du tout, n'est pas visible, et l'on n'aperçoit qu'un amas de grains brillants, emprisonnés dans un réseau plus ou moins marqué, amas qui se confond insensiblement avec les parties environnantes.

On pourrait croire à l'existence d'un amas graisseux résultant de la dégénérescence d'un leucocyte, mais l'étude des préparations fraîches nous a montré que ces grains brillants ne présentaient pas les réactions de la graisse, ne se coloraient pas en noir sous l'action de l'acide osmique.

Cet aspect semble dû à l'existence, dans le protoplasma de ces éléments, d'une quantité de vacuoles.

Sur certains éléments on constate une vacuole plus grande que les autres, contenant à son intérieur soit une hématie, soit un grain chromatique, soit, parfaitement reconnaissable, une des formes spéciales que nous allons décrire. Tantôt la vacuole est comblée par son contenu, tantôt il existe un espace vide entre le contenu et le protoplasma environnant.

Nous sommes donc en présence d'éléments qui détruisent les corps étrangers ou les éléments inutiles, mais dont un certain nombre est seul capable d'accomplir encore sa mission, les autres, malades, ayant perdu leur activité et leur pouvoir de phagocytes.

Les caractères de souffrance sont la diffusion des contours du protoplasma et la diminution de l'affinité du noyau pour les colorants basiques.

Nous avons déjà montré en effet que le noyau est bien

coloré en violet pâle sur les formes actives, tandis qu'il est à peine visible ou même tout à fait introuvable chez d'autres éléments ayant cessé de remplir leur fonction.

Entre les trois formes à noyau unique que nous venons de décrire il existe des différences, mais ces différences n'ont pas la même valeur.

Entre le lymphocyte et le grand mononucléaire il existe des formes de passage incontestables, reconnues de tous. En même temps que le protoplasma augmente de volume, le noyau grandit et devient plus pâle, si bien qu'il est souvent fort difficile de savoir si l'on doit attribuer à certains éléments le nom de lymphocytes ou de grands mononucléaires. La dénomination de moyens mononucléaires, attribuée à ces éléments, témoigne de la difficulté qu'ont eue les auteurs à établir une classification nette.

Entre le grand mononucléaire et le giganto-phagocyte, au contraire, il existe une différenciation plus tranchée. Le protoplasma granuleux chez le premier, en treillage chez le second, et les fonctions de ces deux éléments les distinguent surtout nettement l'un de l'autre.

Ainsi donc cette variété mononucléaire comprend deux sortes d'éléments distincts : l'une, qui comprend les lymphocytes et les mononucléaires, constitue une famille dont l'unité est aujourd'hui admise par tous ; l'autre, qui comprend les seuls giganto-phagocytes, forme une classe spéciale d'éléments dont l'origine est encore mal connue.

D) *Formes spéciales.* — Ces formes se caractérisent par les particularités suivantes :

D'une taille un peu inférieure à celle des polynucléaires, elles présentent un protoplasma homogène coloré en rose par l'éosine-orange. Elles affectent toujours une forme régulière, ronde ou ovale, et possèdent un ou plusieurs noyaux que les bleus colorent d'une façon homogène et extrêmement intense. Ces noyaux, d'un bleu sombre, se distinguent facilement du noyau irrégulier des polynucléaires coloré en bleu plus clair, et du noyau tout à fait pâle des mononucléaires.

Reprenons en détail ces caractères. La forme de ces élé-

ments est, comme nous venons de le dire, ronde ou légèrement ovalaire. Jamais en effet nous n'en avons vu présenter le contour légèrement sinueux de certains polynucléaires, ou tout à fait irrégulier des grands mononucléaires.

Un certain nombre de ces éléments présente cependant une forme ovale très allongée, sorte de fuseau à extrémités arrondies, mais ces formes se trouvent de préférence sur les confins de la préparation, aux endroits où nous avons exercé des tractions sur la goutte liquide pour l'étaler. Il semble que ces éléments, pris dans un liquide visqueux, se soient laissé étirer en même temps que lui, leur protoplasma ne possédant pas une élasticité suffisante pour conserver sa forme primitive.

Ces cellules sont limitées par un bord net, ne s'estompent jamais à la périphérie, comme cela arrive quelquefois dans les autres variétés.

Les dimensions de ces éléments sont assez fixes. Les formes rondes ont des diamètres se rapprochant de 8 μ, avec un écart de 7 μ,5 à 8 μ,5.

Les formes légèrement ovales donnent en moyenne les mesures $\frac{7\ \mu,5.}{9\ \mu.}$

Les formes très allongées ont jusqu'à 15 et 20 μ de long. sur 4 à 6 μ de large.

Quels renseignements nous donnent ces mensurations? Elles nous montrent :

1° Que les formes rondes ont un volume un peu supérieur aux hématies, constatation dont nous verrons un peu plus tard l'importance. Rappelons que ces éléments ont été fixés dans leur forme sphérique, comme le font constater les variations de la vis micrométrique, c'est-à-dire qu'ils ont des dimensions un peu inférieures à celles qu'ils présenteraient s'ils étaient fixés après étalement sur la lame. Leur diamètre est donc nettement supérieur à celui de l'hématie normale, qui mesure 7 μ à 7 μ,5 de diamètre après l'étalemeut sur la lame qui a légèrement augmenté ses dimensions véritables.

2° Que les formes rondes présentent à peu près le même volume que les formes très allongées. Il faut considérer en

effet que ces éléments, n'ayant pas été aplatis sur la lame, présentent trois dimensions, qu'ils possèdent une épaisseur appréciable.

Un élément présentant trois diamètres de 8 μ correspondra donc à peu près comme volume à un élément d'une longueur de 20 μ avec une largeur et une épaisseur de 5 μ.

Ce fait vient à l'appui de ce que nous avançions plus haut, à savoir que les formes très allongées sont artificielles, que ces cellules à l'état frais présentent une forme arrondie, enfin que leur protoplasma se laisse facilement déformer.

Le noyau de ces éléments est variable comme nombre, comme forme, comme dimensions.

Un seul de ses caractères est immuable : c'est un corps homogène, vitreux, sans réseau chromatique, se colorant en bleu d'une façon beaucoup plus intense que le noyau des autres variétés de leucocytes.

Ces caractères le distinguent tout à fait des noyaux des autres leucocytes et aussi des noyaux des cellules en général, aussi remplacerons-nous le nom de noyau par celui de globe chromatique.

Dans les éléments que nous étudions, le globe chromatique peut être unique. Il peut aussi en exister plusieurs.

Unique, il se rencontre le plus souvent dans les éléments arrondis.

Il est central ou excentrique, en contact, dans certains cas, avec le bord du globule.

Ses dimensions sont en général assez considérables (3 à 5 μ) et il occupe une grande partie de l'élément.

Il est tantôt coloré en bleu dans toute son étendue, tantôt il présente une vacuole. Cette vacuole peut être centrale, la portion colorée lui formant une sorte de couronne; elle peut être périphérique, le globe chromatique figure alors un croissant dont les extrémités se rejoignent; elle peut être enfin ouverte, le globe chromatique se présentant comme un croissant ouvert.

Assez rarement ce globe chromatique présente une forme un peu irrégulière se rapprochant du noyau bilobé ou légèrement bourgeonnant de certaines hématies nucléées.

Dans quelques éléments, le globe chromatique est situé à moitié dans le protoplasma et à moitié hors de celui-ci : il semble qu'on le surprenne au moment où il va être expulsé hors du protoplasma.

Il peut être aussi multiple. Nous trouvons alors deux ou plusieurs globes chromatiques, de tailles le plus souvent différentes, les plus petits n'atteignant pas 1 μ de diamètre. Ils peuvent être homogènes ou creusés d'une vacuole, arrondis ou en croissant. Ils se disposent de façons diverses, tantôt réunis au milieu de l'élément ou à l'une de ses extrémités, tantôt se séparant en deux groupes situés chacun à un pôle opposé, tantôt enfin se disposant à la périphérie comme une couronne.

Mais de quelque façon qu'ils se disposent, ces globes colorés sont bien nettement séparés les uns des autres. Ils ne sont pas réunis, comme les lobes du noyau des polynucléaires, par des filaments chromatiques.

Le protoplasma, coloré par l'éosine orange en un rose assez franc, paraît plus homogène que celui des autres variétés. Il nous présente souvent de petites taches rondes extrêmement brillantes qui n'ont pas pris la coloration. Nous avons signalé ces granulations en étudiant les préparations fraîches. Nous avons vu que ce n'étaient pas des granulations graisseuses, et nous pensons que ce sont là de minimes vacuoles creusées au sein du protoplasma, comme d'autres se sont creusées dans le noyau des mêmes éléments.

Sur quelques éléments présentant un seul globe chromatique, nous avons distingué autour de celui-ci une bande claire comme si le protoplasma se vacuolisait autour du globe chromatique.

Enfin quelques éléments ne présentent, au sein de leur protoplasma, aucun globe chromatique. Ces deux parties constituantes de l'élément peuvent donc se séparer.

Pour M. Jolly, ce fait résulterait de la fragmentation du protoplasma.

Nous constatons en effet, dans nos préparations, la présence à l'état libre d'un grand nombre de globes chromati-

ques analogues à ceux que nous avons décrits dans l'intérieur des éléments.

Ces granulations libres ont été décrites déjà par Ranvier[1], par Heidenhain[2] et dernièrement par Jolly[3], qui attribue, comme nous l'avons dit, leur mise en liberté à la fragmentation du protoplasma qui les entoure.

En face de ces formes cellulaires, deux questions se posent :

Quelle en est la nature?

Quelle en est l'origine et l'évolution?

Examinons d'abord la première de ces deux questions. Nous avons signalé la ressemblance des formes présentant un seul globe chromatique avec les hématies nucléées. Sachant que l'on rencontre les hématies nucléées dans certaines tumeurs, nous avons cherché les caractères distinctifs.

Nous concluons que les éléments que nous avons décrits ne sont pas des hématies nucléées pour les raisons suivantes :

1° Leur diamètre est légèrement supérieur à celui des hématies normales, tandis que les hématies nucléées ordinaires (normoblastes d'Ehrlich) présentent un diamètre égal ou inférieur à celui des hématies sans noyau. Les formes d'hématies nucléées présentant un diamètre supérieur aux hématies sans noyau (mégaloblastes d'Ehrlich), possèdent un noyau dont le réseau chromatique présente un aspect rayonné, aspect qui fait défaut dans les formes que nous avons décrites.

2° Dans les éléments que nous avons décrits, les variations de la vis micrométrique montrent que le globe chromatique se trouve bien à l'intérieur d'une masse de protoplasma sphérique, tandis que l'hématie nucléée présente la forme d'une cupule sur laquelle reposerait le noyau.

3° La coloration rose de ces éléments diffère beaucoup de la coloration orangée que donne aux hématies l'éosine orange.

1. Ranvier, Du rôle physiologique des leucocytes à propos des plaies de la cornée (*Acad. des Sciences*, 22 février 1897).

2. Heidenhain, *Kern und Protopl. in Festschr. Köllik.* Leipzig, 1892, p. 164.

3. Jolly, *loc. cit.*, p. 37.

4° La thionine ne leur donne pas la coloration verte qu'elle donne aux hématies.

Nous identifions ces éléments à un globe chromatique, aux éléments présentant plusieurs globes chromatiques à cause de l'identité de coloration des noyaux, la présence de vacuoles dans les noyaux uniques ou multiples, l'identité de coloration du protoplasma et la présence, dans tous ces éléments mono- ou polynucléés, de ces grains brillants que nous pensons être des vacuoles.

Nous rattachons ces différentes formes à celles qui ont été décrites par Flemming [1] dans l'épithélium ovarien et les cellules du testicule de la salamandre, puis par Heidenhain [2], Arnold [3], dans les cellules migratrices, enfin par Ranvier [4] et par Jolly [5].

Ce sont là des cellules mortes, dans lesquelles le protoplasma a perdu sa cohérence et son élasticité, dans lesquelles le noyau s'est transformé en globules chromatiques indépendants.

Cette fragmentation nucléaire, constatée *in vitro* par Jolly, sur les globules blancs de l'axolote, porte le nom de chromatolyse.

Voyons maintenant la seconde question : Quelle est l'origine et l'évolution de ces formes de chromatolyse? C'est une question très difficile à résoudre.

Ces éléments peuvent provenir soit de l'endothélium qui borde les cavités, soit des leucocytes qui y sont contenus.

Nous avons rencontré sur nos préparations quelques formes qui paraissent montrer la transformation d'un polynucléaire en forme de chromatolyse à plusieurs globes chromatiques. Sur ces formes, les différents lobes du noyau paraissent s'isoler les uns des autres par la destruction des filaments chromatiques qui les reliaient. Le protoplasma

1. Flemming, Neue Beiträge zür Kenntniss der Zelle (*Arch. f. Miks Anat.*, t. XXIX, p. 359).
2. Heidenhain, *loc. cit.*, p. 164.
3. Arnold. Ueber Theilungsvorgänge an der Wanderzellen... (*Arch. f. Miks Anat.*, 1887).
4. Ranvier, *loc. cit.*
5. Jolly, *loc. cit.*

devient plus homogène, la coloration que lui donne l'éosine orange se rapproche de celle des formes en chromatolyse, et on voit apparaître dans le protoplasma les petits points brillants que nous considérons comme des vacuoles.

Il est donc extrêmement probable qu'il y a chromatolyse des polynucléaires.

Mais en admettant même la réalité du fait, nous ne savons pas si d'autres éléments ne sont pas dus à la chromatolyse des cellules de l'endothélium ou des leucocytes mononucléaires.

Nous ignorons également si les éléments en chromatolyse présentant plusieurs globes chromatiques proviennent de la transformation des polynucléaires, tandis que les éléments à un seul globe chromatique dérivent de la chromatolyse des mononucléaires et des cellules endothéliales.

M. Jolly repousse implicitement cette hypothèse en admettant qu'un noyau peut se fragmenter en plusieurs globes chromatiques ou qu'un globe chromatique peut se morceler secondairement.

D'après lui un mononucléaire ou une cellule endothéliale pourrait donc donner une forme de chromatolyse à plusieurs globes chromatiques.

Il faut ajouter qu'ayant admis la possibilité de l'expulsion des globes chromatiques hors du protoplasma par la fragmentation de celui-ci, nous admettons qu'une forme à plusieurs globes chromatiques peut se transformer ultérieurement en élément à un seul globe chromatique.

La chromatolyse des polynucléaires, de même que celle des mononucléaires, peut donner des formes à un et à plusieurs globes chromatiques. Le nombre des globes chromatiques ne peut donc nous renseigner sur l'origine de l'élément.

Nous sommes mieux fixés sur ce que deviennent ces cellules en chromatolyse et ces granulations libres.

Nous les avons déjà rencontrées dans l'intérieur des giganto-phagocytes, soit immédiatement au sein de leur protoplasma, soit dans une vacuole.

Ils ont été englobés par ces phagocytes qui vont les résorber,

les faire disparaître comme tout élément qui a terminé son évolution, dont la fonction n'existe plus.

Nous connaissons maintenant le contenu de notre tumeur, nous avons examiné successivement tous les éléments figurés qu'elle contenait. Nous en avons fait pratiquer l'ablation dans un but thérapeutique, ce qu'a rendu facile son minime volume.

La petite tumeur, bien circonscrite au niveau du derme, avec lequel elle se confond, devient plus diffuse dans la profondeur. Elle est constituée par une masse principale à laquelle sont appendues d'autres masses beaucoup plus petites.

La pièce, après fixation par le réactif de Zenker, a été incluse dans le collodion et débitée en coupes.

EXAMEN DES COUPES DE LA TUMEUR

A un faible grossissement, on remarque une cavité volumineuse, assez profondément située, et entourée de cavités plus petites et situées plus superficiellement.

L'épithélium de la lèvre est légèrement hypertrophié, les espaces interpapillaires sont augmentés de volume. En un point seulement, où la grande cavité vient presque au contact de l'épithélium, les saillies papillaires ont disparu et l'épithélium paraît un peu aminci. Ce point répond au sommet de la tumeur.

Dans la zone papillaire, nous ne trouvons ni vaisseaux lymphatiques, ni cavités kystiques. Celles-ci commencent à se montrer dans la zone sous-papillaire. Elles apparaissent comme des cavités de formes différentes, suivant l'angle sous lequel elles ont été coupées. Tantôt elles sont circulaires, conservant la forme d'un vaisseau dilaté coupé perpendiculairement à son axe, tantôt elles sont allongées et sinueuses, rappelant un vaisseau coupé plus ou moins obliquement.

Un certain nombre de ces cavités se trouve accolé à des

vaisseaux sanguins, montrant ainsi que l'on est bien en face de vaisseaux lymphatiques dilatés.

Autour des vaisseaux sanguins, gorgés de globules rouges, on remarque une grande abondance de cellules lymphatiques.

Plus profondément se trouve la grande cavité kystique qui remplit à elle seule presque toute la tumeur. Cette cavité a pénétré jusqu'aux fibres musculaires les plus superficielles, que l'on retrouve autour d'elle sur les coupes ainsi que quelques acini glandulaires situés tout à fait profondément.

Ce qui nous frappe à première vue, c'est la différence d'aspect des parois de ces cavités. Tandis que les petites cavités présentent une paroi uniquement constituée par un endothélium aplati reposant sur un léger épaississement conjonctif, la grande cavité possède une paroi qui semble constituée par plusieurs couches de cellules.

A un plus fort grossissement, on s'aperçoit que la grande cavité est entourée d'une quantité de cellules lymphatiques qui infiltrent la totalité du tissu conjonctif dense qui constitue sa paroi.

Cette infiltration masque complètement l'endothélium de revêtement. On ne voit qu'une masse de cellules dont un grand nombre passe à l'intérieur de la cavité, mais il est impossible de distinguer s'il y a seulement pénétration des cellules venues de l'extérieur, ou si cette immigration s'accompagne de la desquamation de l'endothélium. Il est facile de voir, en particulier, un grand nombre de giganto-phagocytes en train de pénétrer de la sorte au sein de la grande cavité.

Le contenu de ces cavités est constitué par un liquide que teinte en rose l'éosine orange, et dans lequel nous retrouvons tous les éléments que nous avons décrits: lymphocytes, mononucléaires, giganto-phagocytes, polynucléaires et éosinophiles, formes de chromatolyse.

Quelques-unes de ces variétés se trouvent, pour ainsi dire, séparées des autres; au centre de la grande cavité se trouve une masse de polynucléaires, tandis que plus près de la paroi on trouve des amas de giganto-phagocytes. On

dirait que la pénétration de ces différentes variétés s'est effectuée à des moments différents, constituant des poussées successives et distinctes.

Les petites cavités contiennent le même liquide, les mêmes formes cellulaires, mais, ainsi que nous l'avons dit, la paroi n'est pas infiltrée de cellules lymphatiques comme la paroi de la grande cavité.

L'endothélium est très nettement visible avec ses cellules aplaties et le relief de leur noyau. De place en place, on voit qu'une de ces cellules se gonfle, se pédiculise, pour tomber dans la cavité, où elle va constituer une des formes de chromatolyse que nous avons décrites.

Notons que parmi les formes de chromatolyse qui sont à l'intérieur des cavités, nous ne retrouvons pas ces formes très allongées que nous avons vues sur nos préparations et qui sont certainement artificielles.

Dans le liquide nous retrouvons de place en place des amas qui semblent formés d'hématies agglomérées et dont on peut attribuer la présence à une issue hors des vaisseaux sanguins.

Ainsi l'étude de ces coupes élucide certains points que laissait obscurs l'étude de l'exsudat :

1° Les giganto-phagocytes viennent du dehors.

2° Les cellules endothéliales contribuent à la constitution des formes de chromatolyse.

CONCLUSIONS

Donc, dans le liquide de la tumeur étudiée se rencontrent quatre variétés d'éléments :

1° La variété mononucléaire, décomposable en deux classes : la première, constituée par les mononucléaires proprement dits, évoluant depuis le lymphocyte jusqu'au grand mononucléaire ; la seconde constituée par les giganto-phagocytes ;

2° La variété polynucléaire ;

3° La variété éosinophile ;

4° Les formes de chromatolyse.

Sur ces quatre variétés, la dernière prend naissance et se détruit dans la tumeur même. Elle naît de la transformation des éléments endothéliaux et lymphatiques et elle disparaît englobée par les giganto-phagocytes.

Les autres variétés se rencontrent dans les tissus normaux, mais en d'autres proportions et ayant, pour ainsi dire, chacune un habitat particulier. Ainsi les mono- et polynucléaires se rencontrent, ainsi que les éosinophiles, dans le sang, mais on n'y constate pas la présence des giganto-phagocytes. La proportion de ces différentes variétés est, de plus, absolument différente de celle qui existe dans la tumeur étudiée. Ainsi encore, les lymphocytes et mononucléaires existent dans la lymphe, mais à l'exclusion des autres variétés.

Le liquide que nous étudions n'existe donc pas identique dans l'économie normale. D'ailleurs, la présence des formes de chromatolyse et les caractères indiquant la souffrance de certains éléments tels que certains giganto-phagocytes (diffusion des contours, noyau moins colorable), et certains polynucléaires (noyau moins colorable, vacuolisation du protoplasma), suffirait à montrer que nous sommes en présence d'un liquide en train de subir des altérations morbides.

Mais nous avons sur ce liquide d'autres renseignements que ceux qui nous sont fournis par l'étude de ses éléments.

Nous savons que c'est un liquide contenu dans des cavités appartenant au système lymphatique, et restées en communication avec ce système, comme nous le prouve la réapparition du liquide après les ponctions.

Il est donc nécessairement constitué en majeure partie par de la lymphe provenant du réseau général et tenant en suspension ses éléments normaux, lymphocytes et mononucléaires.

Voilà donc expliquée la présence des lymphocytes et mononucléaires proprement dits.

Quant aux polynucléaires, nous savons qu'ils manquent absolument dans la lymphe. Nous les trouvons à l'état normal dans le sang, où ils constituent la majeure partie des leucocytes.

Nous savons que ce sont eux qui possèdent l'activité amiboïde la plus considérable et nous les retrouvons dans tous les processus inflammatoires.

Sur nos coupes nous les trouvons dans les mailles conjonctives, en particulier autour des vaisseaux sanguins congestionnés. Il est donc légitime de les considérer comme allant pénétrer par effraction au sein de notre tumeur, où nous avons constaté leur présence.

Nous trouvons encore dans le tissu conjonctif des giganto-phagocytes cheminant vers la cavité et certains de ces éléments sont surpris au moment où ils pénètrent dans la cavité kystique, ce qui nous montre bien que les éléments viennent du dehors attirés par la tumeur et son contenu.

Maintenant que nous avons réalisé véritablement la synthèse de notre liquide, voyant arriver tous les éléments pour le constituer, cherchons à connaître les causes qui régissent l'arrivée de ces éléments différents.

Il existe au sein des tissus, comme nous l'a montré l'étude des coupes, un véritable processus inflammatoire chronique, accompagnant l'évolution de notre tumeur.

Or l'inflammation est en général considérée comme la résultante d'une action chimique sur les vaisseaux, action favorisant l'issue des leucocytes et d'une action d'appel, ou action chimiotactique, sur les leucocytes. Il y aurait donc ici une action chimiotactique positive de la part des éléments ou du liquide contenu dans la tumeur sur les leucocytes extérieurs et les giganto-phagocytes.

Peut-être cette chimiotaxie positive doit-elle être attribuée à des formes de chromatolyse résultant de la transformation des cellules de la lymphe ou de l'endothélium. Les polynucléaires appelés sont incapables de détruire les formes de chromatolyse, d'englober des éléments aussi grands qu'eux. Alors apparaissent, comme dans la deuxième phase de toute inflammation chronique, les giganto-phagocytes venus aussi du dehors.

Ils absorbent les formes de chromatolyse, quelquefois déjà fragmentées, mais mal à l'aise dans le liquide en sta-

gnation, ils ne tardent pas à subir aussi des altérations dégénératives.

L'évolution de notre tumeur et de son contenu pourrait donc être la suivante :

1° Dilatation circonscrite du réseau lymphatique, stagnation de la lymphe;

2° Chromatolyse d'une partie des éléments lymphatiques et épithéliaux dans le liquide stagnant;

3° Apparition des polynucléaires par suite d'une action chimiotactique positive de la part de ces formes de chromatolyse;

4° Insuffisance des polynucléaires dont certains subissent aussi la chromatolyse. Apparition des giganto-phagocytes;

5° Dégénérescence des giganto-phagocytes dans le liquide stagnant.

Ce tableau répond à des données dont quelques-unes, encore hypothétiques, ont besoin de vérification. Mais ce qui est certain, c'est la différence qui existe entre la lymphe normale et le contenu de notre lymphangiôme circonscrit. Ces différences sont dues à la stagnation du liquide dans les cavités kystiques. Elles sont de deux ordres :

1° Modification sur place des éléments de la lymphe et des cellules conjonctives formant la paroi des cavités;

2° Apparition d'autres éléments figurés venus du dehors.

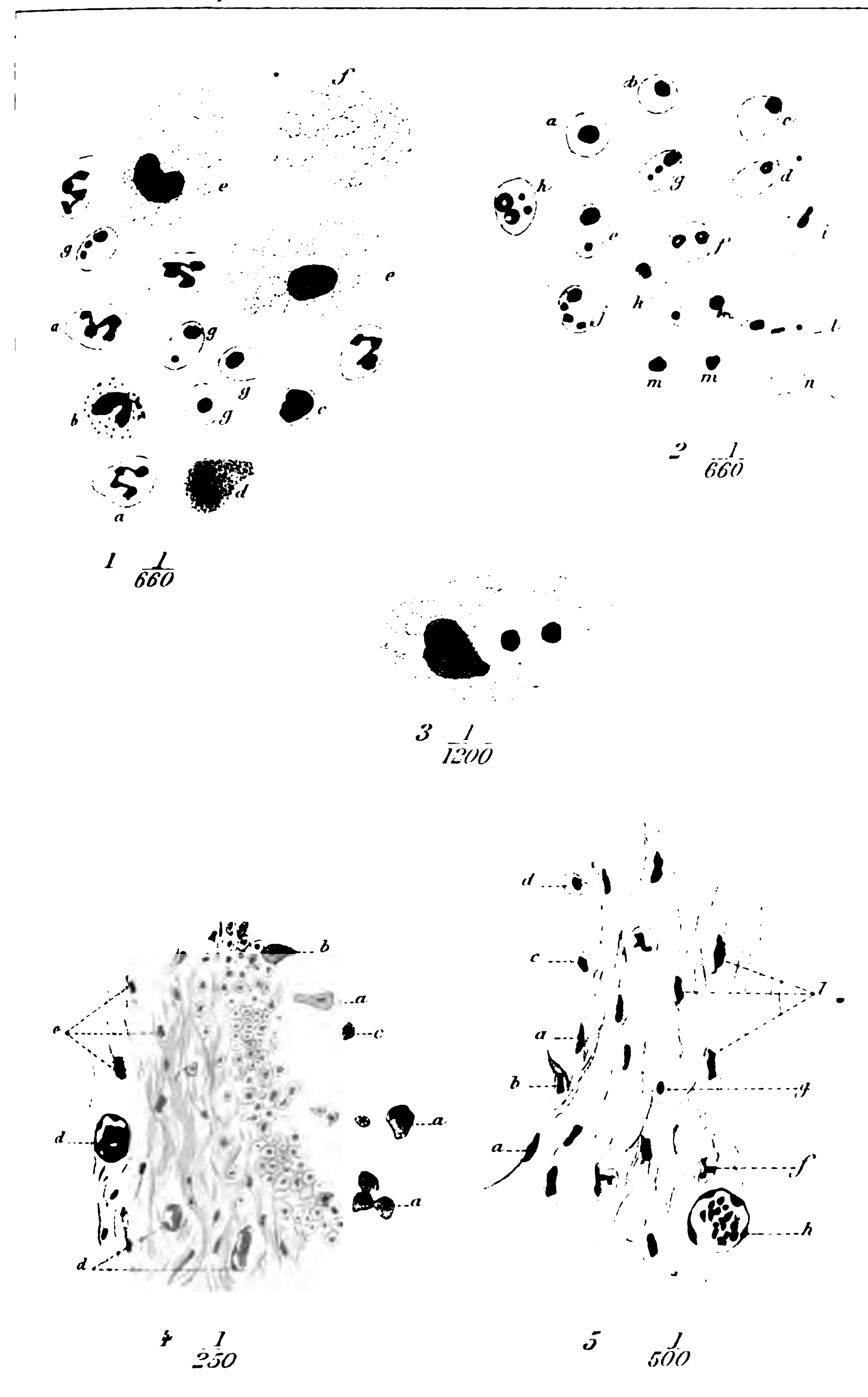
EXPLICATION DE LA PLANCHE V

FIG. 1. — Les éléments figurés contenus dans le liquide de la tumeur. Aspect d'une préparation colorée à l'éosine-orange, hématéine.

a, Polynucléaires; *b*, éosinophile; *c*, lymphocyte; *d*, moyen mononucléaire; *e*, giganto-phagocyte; *f*, giganto-phagocyte dont le noyau est devenu invisible; *g*, formes de chromatolyse.

FIG. 2. — Formes différentes de cellules ayant subi la chromatolyse.

a, *b*, *c*, *d*, Éléments à un seul globe chromatique. Sur la forme *d* le noyau se creuse d'une vacuole; *e*, *f*, *g*. h, *j*, éléments à plusieurs globes chromatiques: *i*, le globe chromatique est prêt à être expulsé; *k*, *l*, éléments allongés artificiellement; *m*, globes chromatiques libres; *n*, fragment protoplasmique dépourvu de globe chromatique.



Lacapère del.   Masson et Cie éditeurs Paris
Imp. Dufrénoy   O. Cassas

FIG. 3. — Giganto-phagocyte englobant une forme de chromatolyse.

Cette forme de chromatolyse est libre dans une vacuole creusée dans le protoplasma du giganto-phagocyte.

FIG. 4. — Paroi de la grande cavité kystique vue à un grossissement moyen.

a, Giganto-phagocytes libres dans la cavité kystique; *b*, giganto-phagocyte en train de passer dans cette cavité; *c*, formes de chromatolyse libres dans la cavité; *d*, vaisseaux sanguins. L'endothélium est visible, ainsi que les globules rouges contenus dans le vaisseau; *e*, noyaux des cellules fixes du tissu conjonctif.

FIG. 5. — Paroi d'une des petites cavités kystiques vue à un fort grossissement.

a, Noyau de l'endothélium lymphatique; *b*, *c*, *d*, cellules du même endothélium en train de passer dans la cavité kystique; *e*, noyaux des cellules fixes du tissu conjonctif; *f*, polynucléaire libre dans le tissu conjonctif; *g*, mononucléaire libre; *h*, vaisseau sanguin avec son endothélium.

VII

PNEUMONIE GRIPPALE ET PHTISIE CASÉEUSE

PAR

Charles GARNIER,
Ancien interne des hôpitaux.

On sait à quelles mémorables discussions la phtisie caséeuse servit de base, avant la découverte du bacille spécifique de la tuberculose. Malgré les remarquables travaux de Villemin et en dépit des efforts que fit, en 1872, M. Grancher pour montrer l'analogie existant entre la granulation tuberculeuse et le noyau de pneumonie caséeuse, les partisans de la théorie dualiste n'avaient alors pas encore dit leur dernier mot. Ce que l'anatomie pathologique seule n'avait pu réaliser, le fut par la bactériologie, et la découverte de Koch sembla un instant mettre d'accord dualistes et unicistes. Personne, en effet, ne doute actuellement de la nature bacillaire de la pneumonie caséeuse.

Mais le rôle du bacille tuberculeux, dans l'étiologie et la pathogénie de cette affection, est compris de façons différentes par les nombreux auteurs qui se sont occupés de la question. A côté d'observateurs qui, comme Fraenkel et Troje et surtout Straus, accordent la place prépondérante au bacille de Koch dans la production des lésions de la pneumonie caséeuse, il en est d'autres, parmi lesquels nous citerons Samter, Hutinel, Mosny, Aviragnet, Marfan, Bœumler, Ort, Ortner, qui ne font intervenir l'agent spécifique de la tuberculose que d'une façon secondaire. Les modifications du parenchyme, de nature pneumonique ou broncho-pneu-

monique, seraient primitivement engendrées par des microorganismes tels que streptocoques, pneumocoque de Talamon-Fraenkel, micrococcus pneumoniæ, staphylocoques, comme il découle des examens bactériologiques des auteurs précités. Le bacille n'envahirait que tardivement les zones hépatisées, pour leur faire subir la transformation caséeuse. Il y a alors une véritable association microbienne qui fait de la pneumonie caséeuse le résultat d'une infection mixte.

Cette dernière théorie est fortement battue en brèche dans son beau travail sur « la tuberculose et son bacille » par Straus auquel nous empruntons les lignes qui suivent: « Nous assistons de nouveau, dit-il, à un essai de démembrement de l'unité de la phtisie pulmonaire, unité à laquelle la découverte du bacille de la tuberculose semblait avoir apporté une sanction souveraine et définitive. Faut-il décidément renoncer à cette conception qui semblait si solidement assise et revenir à un dualisme nouveau commandé par des raisons d'ordre non seulement histologique, mais étiologique et bactériologique? Faut-il, par un retour imprévu aux idées de Virchow, séparer encore une fois les tubercules pulmonaires proprement dits des bronchopneumonies circumtuberculeuses et des pneumonies caséeuses? La phtisie pulmonaire serait-elle, en effet, dans la majorité des cas, une infection mixte où l'intervention des streptocoques, des pneumocoques et des microbes de la suppuration jouerait, non pas seulement un rôle accessoire et surajouté, mais un rôle essentiel, préparant en quelque sorte le terrain au bacille de la tuberculose qui n'entrerait en jeu le plus souvent que secondairement pour provoquer la transformation caséeuse de l'exsudat inflammatoire suscité par les microbes étrangers?... »

Les expériences de Straus et Gamaleïa et les observations de Fraenkel et Troje semblent peu favorables à cette théorie. Mais il ne faut pas se dissimuler qu'un tel mode d'infection est possible et la clinique en fournit quelques exemples. Nous en voulons pour preuve le cas suivant que nous avons observé dans le service de M. le professeur Bernheim, alors que nous avions l'honneur d'être son interne.

Observation. — B..., Albert, âgé de 16 ans, originaire du Dauphiné, entre le 17 mars 1898 à l'hôpital civil de Nancy, dans le service du professeur Bernheim.

Le malade exerce le métier de garçon de culture.

Il n'a pas connu son père et vivait habituellement avec sa mère, laquelle a toujours été bien portante.

Il travaillait dans une ferme des environs, lorsqu'il tomba malade une quinzaine de jours avant son entrée à l'hôpital, commençant à tousser et à cracher, et ressentant de la faiblesse générale avec courbature. A ce moment, il n'a eu ni frissons, ni point de côté. L'appétit était conservé.

Il avait de la fièvre dès les premiers jours et grelottait la nuit; en même temps a apparu de la diarrhée. Il n'a cependant cessé son travail que depuis deux jours, son patron l'ayant forcé à faire sa besogne jusqu'à ce qu'il n'en puisse plus. C'est alors qu'il arrive à l'hôpital.

Il aurait eu, il y a trois ans, une bronchite ayant duré un mois; mais il n'a pas craché le sang à ce moment, pas plus, d'ailleurs, que durant la maladie actuelle.

État actuel, 18 mars. — Malade de constitution un peu faible; tempérament mixte, face pâle, peau moite, lèvres squammeuses. Il y a de l'enchiffrènement nasal provenant d'un coryza qui daterait de quelques jours.

Température le 17 au soir	39°8	pouls à	104
— le 18 au matin	40°2	—	100

Le pouls est régulier, égal, pas très ample.

La langue est blanche et sèche.

Le malade tousse fréquemment et a des crachats jaunâtres, visqueux et adhérents, mais peu abondants. Il n'a pas de point de côté, mais seulement de la gêne pour respirer et de la lourdeur à la région droite du thorax.

La poitrine est bien conformée. Respiration 40 surtout abdominale et costale inférieure. Le côté gauche se dilate plus que le droit.

En avant, à une percussion faible, on trouve de la matité sous la clavicule droite et, vers le sternum, de la tonalité aiguë peu ample; même sonorité aux deuxième et troisième espaces, où une percussion profonde donne de la matité tympanique aiguë. Aux quatrième et cinquième espaces, le son est un peu plus clair.

A partir du sixième, matité hépatique qui ne dépasse pas notablement le rebord costal.

Du côté gauche, sonorité normale.

A l'auscultation, on perçoit, à droite, une respiration soufflée s'accompagnant de râles sous-crépitants dans toute la hauteur, et de bronchophonie. A gauche, respiration nette.

En arrière, matité dans les fosses sus et sous-épineuses droites, la

base est relativement sonore, de même que l'aisselle droite. A gauche, tonalité normale.

A l'auscultation, à droite, la respiration est fortement soufflée (souffle tubaire) dans toute la hauteur, sauf vers la base où le souffle se perçoit avec moins d'intensité. On entend des râles sous-crépitants partout et jusque dans l'aisselle où la respiration soufflée existe aussi.

Il y a de la bronchophonie et de l'augmentation des vibrations thoraciques.

A gauche, la respiration est nette, quoique un peu rude.

Le cœur bat normalement. Pas de modifications de ses bruits.

Les urines ne sont pas très abondantes; assez foncées en couleur. Pas d'albumine.

L'appétit est conservé. Depuis 3 à 4 jours, forte diarrhée provoquant une dizaine de selles liquides dans la journée. Actuellement, la diarrhée diminue.

Le malade dort peu la nuit. Il est agité à cause de la fièvre. Pas de céphalée, mais courbature générale et sensation de lassitude. Réflexes normaux.

Le soir.	T. 39,5,	P. 108
Le matin.	T. 39,	P. 88

19 mars. — L'expectoration devient verdâtre, visqueuse et adhérente. L'examen microscopique des crachats révèle la présence de diplocoques encapsulés conservant le Gram (pneumocoques) en nombre assez considérable. A côté d'eux, il existait une certaine quantité de fins bacilles à extrémités arrondies plus colorables que le centre. Ces bacilles, que nous avons surtout bien mis en évidence par le liquide de Ziehl dilué, offraient tous les caractères morphologiques du microbe de Pfeiffer.

Pas de bacilles de Koch.

Les signes physiques sont les mêmes.

Les jours suivants, la matité est plus nette dans l'aisselle et à la base droites. Le souffle tubaire persiste avec des râles sous-crépitants.

Le *23 mars*, l'expectoration est plus abondante, à caractère séro-spumeux avec encore quelques crachats visqueux.

La matité et le souffle existent toujours avec les mêmes caractères, mais on entend au sommet droit des râles à fines bulles, se différenciant assez des râles sous-crépitants que l'on perçoit dans tout le reste du poumon.

Le *28 mars*. — Le malade se plaint de douleurs dans le membre inférieur droit. La pression des masses musculaires du mollet est douloureuse. Pas de traces de phlébite. On constate 8 à 10 trépidations réflexes du pied des deux côtés. Le réflexe patellaire est normal.

L'amaigrissement est notable. Il y a perte de l'appétit. Le malade est très abattu et parle avec peine.

Le *29 mars*. — Expectoration séro-spumeuse avec quelques crachats purulents tombant au fond du vase.

Il y a toujours de la matité, du souffle et des râles dans tout le côté droit.

Au sommet gauche on perçoit quelques rugosités dans le murmure vésiculaire.

La diarrhée a repris depuis quelques jours, 3 à 4 selles liquides par jour.

1er avril. — Le malade mange un peu. Il dort bien, mais est agité pendant son sommeil.

Expectoration toujours séro-spumeuse blanchâtre avec quelques crachats purulents. Ces derniers, examinés au microscope, montrent en plus de pneumocoques, dont le nombre semble avoir diminué, de nombreux *bacilles de Koch.*

2 avril. — Quelques râles sous-crépitants à la base gauche. Le souffle persiste à droite.

25 avril. — Les signes physiques sont les mêmes. A gauche, les râles ont remonté jusqu'à l'épine de l'omoplate. A droite le souffle semble diminuer à la base; tandis qu'il persiste au sommet avec un timbre un peu modifié. Râles sous-crépitants dans toute la hauteur s'entendant plutôt avec les caractères de craquements au sommet. Les bruits du cœur sont affaiblis, sans souffle. Malade très amaigri.

10 mai. — L'état va s'empirant. Le malade se cachectise. Crachats muco-purulents renfermant de nombreux bacilles de Koch.

Matité et râles sous-crépitants dans toute la hauteur à droite en avant et en arrière.

Le souffle est surtout marqué dans la fosse sus-épineuse.

En avant, matité tympanique sous la clavicule droite. Il existe toujours des râles sous-crépitants à la base gauche.

Depuis le début de la maladie, la température qui, les trois premiers jours, avait oscillé entre 40°,2 et 39°, continue à se maintenir ensuite entre 40° et 38° avec exacerbations vespérales. Après avoir présenté son maximum le 6 avril au soir (40°,5), elle baisse un peu pour se maintenir aux environs de 38°, ne présentant que de courtes oscillations de 5 à 6 dizièmes de degré. Elle persiste avec ce caractère jusqu'à la mort, sauf du 23 au 27 avril où la température vespérale atteint jusqu'à 39°5 et 40°.

Le pouls, qui au début battait à 100-110, devient plus rapide à partir du 12 avril et se maintient à 120-130 allant même jusqu'à 140.

Le *13 mai.* — Le pouls est filiforme, les lèvres se cyanosent et le malade cachectisé succombe le soir dans le coma après avoir présenté depuis quelques jours de la somnolence.

Autopsie. — A l'ouverture du thorax, on trouve le poumon droit très augmenté de volume et fixé à la plèvre costale sur toute son étendue par de solides adhérences. Il est de consistance dure, égale partout, sauf au sommet où il se laisse plus facilement déprimer. Ses dimensions sont

de 24 centimètres de hauteur, 11 centimètres de diamètre transversal et 14 centimètres de diamètre antéro-postérieur.

A la coupe, tout le poumon se présente sous le même aspect qui est celui de la pneumonie caséeuse : coloration d'un blanc jaunâtre marbré de traînées plus foncées, brunâtres ou rougeâtres, donnant bien l'idée de la comparaison classique avec le fromage de Roquefort. L'organe forme un bloc compact uniforme par suite de la fusion des lobes. Quelques travées fibreuses épaissies représentent les vestiges des scissures interlobaires.

Au sommet, on constate deux cavernes, dont l'une, la plus petite, de la grosseur d'une noisette. L'autre mesure environ 3 cent. de haut sur 25 millimètres de large. Elles renferment toutes deux un magma caséeux et sont tapissées de fausses membranes purulentes.

Le tissu pulmonaire environnant forme une zone congestionnée, rougeâtre.

Les bronches apparaissent béantes sur la coupe.

Le poumon gauche n'est pas adhérent. La plèvre renferme une centaine de grammes d'un liquide séreux.

Quelques granulations miliaires disséminées sur toute la surface du feuillet viscéral.

A la coupe, il y a de la congestion par places, surtout marquée à la base et vers la région corticale du poumon.

Quelques tubercules de la grosseur d'un grain de mil disséminés dans le parenchyme, surtout au voisinage de la plèvre.

Pas d'excavation au sommet.

Les bronches ont leur muqueuse congestionnée et renferment du pus granuleux et caséeux.

Les ganglions péribronchiques sont un peu tuméfiés. L'un d'eux, de la grosseur d'une noix, a son centre caséifié.

Cœur. — Le péricarde renferme une certaine quantité de liquide, environ 50 centimètres.

Dilatation notable du cœur droit. La largeur maxima de l'organe est de 12 centimètres. Sa hauteur jusqu'à la naissance de l'aorte est de 11 centimètres.

Pas de plaques laiteuses ni de surcharge graisseuse.

L'oreillette droite est remplie de caillots *post mortem* se continuant dans le ventricule.

La valvule tricuspide laisse facilement passer deux doigts, index et médius. Ses valves sont normales.

Épaisseur de la paroi du ventricule droit, 4 millimètres.

Distance du bord droit à la cloison, 6 centimètres.

Le cœur gauche renferme un caillot récent massif.

La valvule mitrale est normale, sauf quelques légères rugosités vers le bord libre de la valve interne, surtout sur sa face auriculaire.

Épaisseur de la paroi du ventricule gauche, 12 millimètres.

Distance du bord gauche à la cloison, 45 millimètres.

Rien de particulier à l'aorte, ni à l'artère pulmonaire.

Foie. — Légèrement augmenté de volume. Un certain degré d'hépatoptose. La surface convexe de l'organe, un peu abaissé, regarde en avant et en haut.

Quelques fausses membranes récentes sur la face convexe, accompagnées d'un petit nombre de granulations miliaires.

Il est ferme à la coupe, et se présente avec les apparences du foie muscade surtout au lobe droit et à sa partie supérieure.

Rate. — Assez molle. — Léger degré de périsplénite.

Mésentère. — Renferme un assez grand nombre de ganglions caséeux de la grosseur d'une noisette.

Intestin. — Normal à l'intérieur. Quelques granulations sur sa face péritonéale, surtout vers l'iléon et le cæcum :

Reins congestionnés, se décortiquent facilement.

Uretères et vessie normaux [1].

Examen microscopique du poumon. — Sur des coupes après durcissement à l'alcool, on constate les faits suivants :

A un faible grossissement, on aperçoit des îlots de caséification englobant plusieurs lobules dont la délimitation n'est plus marquée que par de rares travées élastiques persistantes. Ces îlots sont surtout abondants et confluents vers le sommet du poumon.

Les masses caséeuses présentent par places une désintégration granulo-graisseuse. Il nous a été très difficile de trouver des cellules géantes. Nous en avons pourtant rencontré au voisinage des cavernes, mais en nombre très restreint.

Ce qui frappe dans les préparations, c'est la grande quantité de lobules présentant des lésions d'alvéolite fibrineuse. Tout le poumon présente ce stade d'hépatisation dans l'intervalle des zones caséeuses et cet aspect se retrouve particulièrement à la base où l'évolution caséeuse est moins prononcée.

Les alvéoles sont alors remplis d'un exsudat fibrineux réticulé englobant de nombreux leucocytes en train de dégénérer et quelques globules rouges déformés. L'endothélium alvéolaire, gonflé et tuméfié desquame par places ; ses cellules contribuent à remplir la cavité où elles se retrouvent modifiées. Les noyaux ont proliféré et quelques éléments sont devenus plurinucléés.

En certains endroits, le contenu de l'alvéole se présente avec des contours moins nets et une colorabilité plus diffuse, les noyaux tendant à disparaître en tant que parties figurées. Ce processus se remarque au voisinage des zones vitreuses indiquant les limites de caséification.

Autour des lobules à contenu fibrineux, les capillaires sont dilatés et

1. Les pièces provenant de cette autopsie ont été présentées à la Société de Médecine de Nancy (mai 1898) par M. le professeur *Bernheim*.

gorgés de sang, tandis que plus on se rapproche du centre des blocs homogènes, moins on distingue la lumière des vaisseaux. Ceux-ci sont, en effet, obstrués par des bouchons de leucocytes englobés dans une masse fibrineuse et leurs tuniques sont épaissies.

Quant aux bronchioles, elles offrent les lésions banales de la bronchite, avec desquamation épithéliale et infiltration leucocytaire de leurs parois.

Sur les bords de certaines préparations, on peut voir la plèvre viscérale fibreuse et épaissie, et çà et là quelques granulations tuberculeuses types avec cellules géantes, semées dans le tissu sous-pleural.

Ce n'est guère qu'au voisinage de la plèvre, dans ces follicules tuberculeux, que nous avons pu déceler le bacille de Koch, en dépit de plusieurs essais de coloration par des méthodes variées. On le retrouvait aussi en plus grande abondance dans le pus caséeux des deux cavernes du sommet, mais nulle part ailleurs, dans le parenchyme du poumon, il ne nous a été possible de le rencontrer.

Nous n'avons pas pu pousser plus loin l'analyse bactériologique de l'organe, l'autopsie ayant eu lieu trop tardivement pour permettre de faire des cultures concluantes.

Le diagnostic que confirme l'examen *post mortem* avait été celui de pneumonie d'origine grippale, survenant chez un sujet débilité, avec transformation caséeuse secondaire de l'exsudat.

Si nous nous reportons à l'observation, en l'analysant de plus près, nous verrons que non seulement l'étude bactériologique des crachats, quelque incomplète qu'elle ait été, mais encore les renseignements fournis par l'examen et l'interrogation du malade autorisaient à conclure primitivement à la nature grippale de la pneumonie qui occupait les deux lobes du poumon droit.

Il existait à ce moment à Nancy une petite épidémie de grippe à forme surtout thoracique, dont quelques cas étaient déjà en traitement au service. Chez tous les malades, la pneumonie évoluait avec des caractères particuliers, déviés du type franc. C'est ce qui explique, dans notre observation, la longue durée des prodromes et l'absence de frissons et de point de côté. Si l'on considère que l'on avait affaire à un sujet peu résistant, fatigué par des travaux au-dessus de ses forces, on comprend que le terrain était préparé pour l'infection. La grippe régnait à ce moment ; ce garçon prit une

pneumonie grippale. Les symptômes généraux, les troubles gastro-intestinaux, la localisation au sommet du processus phlegmasique, l'évolution particulière des prodromes et la marche de la température, toutes ces conditions plaident en faveur de l'origine grippale de la lésion pulmonaire. Nous y ajouterons les caractères de l'expectoration et surtout sa flore microbienne qui comprenait, comme nous l'avons vu, le pneumocoque et le bacille de Pfeiffer.

C'était donc bien à une pneumonie grippale que l'on avait affaire dès le début et non à une condensation du parenchyme relevant du bacille de Koch.

Contre l'hypothèse de pneumonie tuberculeuse, nous avons principalement la brusque extension de l'hépatisation à la presque totalité du poumon droit, se manifestant dès les premiers jours par un souffle tubaire indiscutable accompagné de râles sous-crépitants, généralisés à tout le côté de la poitrine. Or, dans la phthisie pneumonique, le fait ne se présente jamais et lorsque le souffle est assez intense pour simuler le bruit tubaire, c'est que la période de ramollissement est fort avancée. S'il s'était agi de pneumonie caséeuse, nous aurions dû avoir pendant les premiers jours une diminution du murmure vésiculaire, plutôt qu'un renforcement soufflé de la respiration. De plus, la pneumonie du sommet est rarement tuberculeuse (*Marfan*). Enfin, nous ajouterons — en n'accordant qu'une valeur relative à ce signe — que les crachats ne contenaient pas de bacilles.

Quelle a alors été la cause de la caséification du bloc hépatisé?

Il est vraisemblable que, chez notre malade, la grippe a réveillé, ainsi qu'il arrive souvent, un foyer de tuberculose latente. La bronchite dont a été pris durant un mois ce jeune garçon, trois années auparavent, doit être interprétée, croyons-nous, comme une poussée tuberculeuse ayant avorté. Nous n'en avons pas retrouvé trace à l'autopsie, peut-être parce que le processus de ramollissement avait débuté au niveau de l'ancienne lésion et, ce qui nous porte à le penser, c'est la localisation de la caverne au sommet, région de prédilection des tubercules du début. Quoi qu'il

en soit, qu'il s'agisse du réveil d'une ancienne tuberculose, ou d'une contagion nosocomiale, l'observation n'en reste pas moins intéressante.

L'examen histologique du poumon ne permet guère de discerner la part qui revient au pneumocoque et au bacille de Pfeiffer dans l'hépatisation, puisque des lésions analogues se retrouvent dans les foyers de pneumonie tuberculeuse d'emblée. Tout au plus peut-on attirer l'attention sur le grand nombre de lobules atteints d'alvéolite fibrineuse.

Ce qui se dégage de l'ensemble de ce cas, c'est la possibilité, pour des zones hépatisées sous l'influence du pneumocoque ou d'autres agents de la suppuration, d'être envahies secondairement par le bacille de la tuberculose ; en un mot, la pneumonie fibrineuse peut, dans certaines conditions, se transformer en pneumonie caséeuse.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

La peste et son microbe, par le **Dr Netter** (Carré et Naud, édit., Paris, 1900).

L'auteur a condensé dans un petit volume in-16 de 125 pages les notions actuellement acquises sur le bacille de la peste, les formes cliniques, la prophylaxie, la sérothérapie et la vaccination de cette maladie.

La partie bactériologique a déjà été traitée d'une façon complète dans ce recueil par M. Netter, sous forme de Revue générale (voir *Arch. de méd. expér.*, 1900, n° 1). Nous y renvoyons pour tout ce qui a trait à l'étude du bacille pesteux.

La partie clinique comprend la description de la peste bubonique classique, des formes septicémique, pneumonique et intestinale. Le tableau symptomatique de la peste à bubons est emprunté au rapport du Comité anglais de recherches sur la peste de Bombay. L'auteur fait ressortir comment Childe fut amené à étudier la forme pneumonique en constatant que les cas de peste à bubons bien avérés ne suffisaient pas à rendre compte de la grande mortalité à Bombay et que les décès inscrits sous la rubrique « fièvre rémittente et affections des voies respiratoires » avaient augmenté dans des proportions excessives pendant l'épidémie de peste. Childe démontra l'existence de la peste à forme pneumonique chez un Indou qui succomba à une broncho-pneumonie et présentait des bacilles de Yersin dans les crachats et les foyers pulmonaires. La fréquence des accidents pulmonaires au cours des diverses épidémies antérieures (peste noire, peste de Wetlianka, des Indes, de Mongolie), avait d'ailleurs été déjà signalée.

Quant à l'existence de la peste abdominale avec prédominance de signes gastro-intestinaux, admise par Hojel, elle est discutée bien que les constatations de Wilne, de Galeotti et Polverini lui soient favorables.

Les examens bactériologiques de la sérosité prise au niveau de la zone d'empâtement qui entoure le bubon, du sang, des crachats (forme pneu monique) fournissent des éléments précieux pour reconnaître la peste, ainsi que le séro-diagnostic qui, d'après Leumann, pourrait déjà être constaté dès le cinquième jour de la maladie. Des examens bactériologiques positifs n'ont pas cependant réussi à faire cesser le désaccord qui règne entre les médecins qui admettent l'existence de bubons simples

non vénériens en Chine, au Japon, dans les Indes et sur la côte orientale d'Afrique et de lymphangites infectieuses à la Réunion et à l'île Maurice, et ceux qui ne veulent voir dans ces cas que des formes atténuées de la peste (*pestis mitior*, *pestis ambulans*).

Après avoir étudié les modes de propagation de la peste, M. Netter insiste sur le rôle que Snow, Simond, Hankin font jouer aux rats dans la transmission de la maladie, et à propos du rôle de véhicule transportant le contage du rat à l'homme que Simond fait jouer aux puces, il fait remarquer que les insectes parasites se spécialisent en général à une seule espèce animale et que les puces des rats doivent rarement s'attaquer à l'homme.

Dans le chapitre sur la prophylaxie se trouvent exposées toutes les mesures qui ont été prises par le Comité de défense de Bombay pendant l'épidémie actuelle.

Un des chapitres les plus intéressants est celui qui a trait à la sérothérapie et à la vaccination. On y voit les bons résultats tout récents qu'a donnés à Oporto le sérum antipesteux de l'Institut Pasteur, préparé en inoculant à des chevaux des bacilles vivants et virulents de la peste. Un paragraphe est consacré au sérum de Lustig obtenu par inoculation de toxine pesteuse. Enfin, l'efficacité préventive du vaccin de Haffkine (cultures stérilisées du bacille de la peste) est démontrée par de nombreux exemples.

L'auteur aboutit à cette conclusion que, grâce aux mesures d'hygiène générale et à l'efficacité des agents thérapeutiques que nous a fournis la bactériologie, nous pouvons sans trop de crainte envisager l'extension possible à l'Europe du fléau contre lequel nous sommes autrement armés qu'au moyen âge.

De belles photogravures représentant les différents aspects du microbe de la peste et quelques graphiques en couleur complètent très heureusement cet intéressant travail.

H. B.

Recherches des bacilles tuberculeux dans le beurre et le lait, par Ascher (*Zeitschr. f. Hygiene*, t. XXXII, p. 329, 1899).

L'auteur, en expérimentant sur vingt-deux échantillons différents de beurre, n'a rencontré le bacille de la tuberculose que deux fois. C'est par l'inoculation du beurre au cobaye qu'il en a obtenu la démonstration dans les deux cas. Jamais il n'a rencontré ces bacilles semblables à celui de la tuberculose par leur propriété de résister à l'action des acides, comme en a décrit Petri.

Voici les détails des deux cas dans lesquels les résultats ont été positifs.

Un cobaye inoculé avec un échantillon de beurre présentait des lésions typiques de tuberculose. Ce diagnostic se trouvait d'ailleurs confirmé par ce fait qu'un autre cobaye inoculé avec du petit lait de la même laiterie devint également tuberculeux. Cet échantillon de beurre avait servi à inoculer un autre animal chez lequel on trouva à l'autopsie des tubercules avec des cellules géantes mais pas de bacilles.

Avec un second échantillon de beurre on avait inoculé trois cobayes, dont deux présentaient des lésions avec des cellules géantes et les bacilles spécifiques.

Au cours d'une enquête à propos d'un échantillon de beurre suspect, l'auteur obtint du propriétaire d'une étable l'autorisation de soumettre toutes ses vaches à la tuberculine. La moitié des animaux réagirent; mais leur lait, inoculé à des cobayes, ne provoqua jamais le développement de lésions tuberculeuses. L'éleveur auquel appartenaient ces animaux prenait à une laiterie du petit lait et du résidu de centrifugation du lait pour en nourrir ses vaches et ses porcs. On put se convaincre par l'inoculation que le beurre et le petit lait de cette laiterie donnaient la tuberculose aux cobayes inoculés. Quant au résidu, il tuait les animaux en quelques jours par péritonite ou septicémie.

Un pareil fait démontre la nécessité d'une loi obligeant chaque propriétaire de laiterie à installer un appareil pour stériliser, avant leur sortie de l'établissement, la crême de lait, le petit-lait et les résidus de centrifugation qu'on réserve à l'alimentation des porcs.

H. B.

Le Gérant : G. Masson.

12ᵉ Année. Mai 1900. N° 3.

MEMOIRES ORIGINAUX

I

DE LA TUBERCULISATION SECONDAIRE DES GANGLIONS NÉOPLASIQUES

PAR

A. GILBERT et Emile WEIL

La question du diagnostic clinique ou anatomique du lymphadénome, l'étude des tumeurs généralisées du système lymphatique ont été l'objet de nombreux travaux récents: plusieurs congrès, en France, en Allemagne, en Italie, les ont mises, l'an dernier, à l'ordre du jour. Bien que les dernières publications aient jeté un peu de lumière sur ces questions complexes, de multiples notions nous échappent encore. Aussi croyons-nous utile de publier l'observation suivante, intéressante, tant par elle-même, nous semble-t-il, que par les enseignements qu'elle apporte au point de vue nosologique.

Observation. — Teis, 27 ans, valet de pied, entre le 16 avril 1898 à l'hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 27.

Les antécédents héréditaires n'offrent aucune particularité notable. Dans son enfance, Teis n'a jamais été malade; à l'âge de 21 ans, il contracta une *pleurésie*, qui dura un mois, et guérit sans être ponctionnée. Il n'a jamais eu la syphilis.

Le début de l'affection actuelle remonte au mois de septembre 1897.

A ce moment, apparaissent des douleurs abdominales, une sensation de pesanteur après le repas, de la constipation.

En octobre, se montrent dans les aines, des tumeurs ganglionnaires qui grossissent rapidement.

Le malade continua à travailler jusqu'au mois de février, quoiqu'il souffrît beaucoup et perdît ses forces. Il fut alors obligé de s'aliter; il appela un médecin de la ville, qui pratiqua des piqûres d'huile créosotée.

État actuel, 28 avril. — On se trouve en présence d'un malade émacié, au teint terreux. Depuis le mois de septembre, l'amaigrissement a été de 18 livres.

Dans les *aines*, on trouve deux masses ganglionnaires, très volumineuses et dures. Elles sont indolentes spontanément comme à la palpation. Chacune d'elles est formée de 5 à 6 ganglions du volume d'une noix, fusionnés en partie les uns dans les autres.

A la *partie inférieure de l'abdomen*, on trouve faisant suite aux adénopathies inguinales, de chaque côté, des masses dures et allongées dans les fosses iliaques.

Dans l'*hypochondre gauche*, près la ligne médiane, la palpation laisse deviner, plus que sentir, une autre tumeur de consistance ferme. Les autres champs ganglionnaires du corps ne sont pas atteints. La *rate* n'est pas perceptible à la palpation; *le foie* ne dépasse pas les fausses côtes.

L'examen de l'*appareil digestif* montre la langue rouge, dépapillée. L'appétit est bon, les digestions se font assez facilement; il n'y a pas de vomissements. Le malade est habituellement constipé. Les douleurs abdominales sont continues avec exacerbations, surtout intenses la nuit.

Rien au *cœur :* 84 pulsations.

Les *urines* ne contiennent aucun élément anormal.

Du côté du *poumon*, sauf un peu de diminution du murmure vésiculaire du côté gauche, avec une légère submatité au sommet, la respiration se fait normalement. Encore ces modifications sont-elles peu importantes, étant donné l'ancienne pleurésie du malade.

Le *diagnostic* porté fut donc, de par les commémoratifs, pseudolymphadénie tuberculeuse, et l'on fit l'examen de sang, qui donna :

Globules rouges.	4 500 000
Globules blancs.	22 350

avec le pourcentage :

Polynucléaires.	77	p. 100
Mononucléaires	20,9	—
Éosinophiles.	2,1	—

La présence de polynucléaires en telle abondance nous fit rejeter définitivement le diagnostic de lymphadénie vraie leucémique ou aleucémique, pour admettre la tuberculose.

Le 30 avril, extirpation d'un ganglion. La moitié en fut inoculée à un cobaye, l'autre moitié servit à l'examen microscopique.

Examen histologique du ganglion. — Le ganglion, enlevé par la biopsie, était du volume d'une grosse noisette. Il n'était pas adhérent aux ganglions voisins; à la coupe, sa couleur était uniformément blanche; il était mou, et sa capsule n'avait pas subi d'épaississement. La plaie opératoire guérit rapidement par première intention.

A un faible grossissement, on ne peut reconnaître l'origine ganglionnaire de la tumeur; toute trace de texture adénoïde a disparu.

A sa place, on ne trouve plus que des masses cellulaires, groupées irrégulièrement en pseudo-lobules, dont les uns entourent des parties dégénérées, dont d'autres circonscrivent des cavités plus ou moins volumineuses.

Les cellules constituent presque à elles seules toute la masse du ganglion; à peine en quelques points on découvre du tissu conjonctif adulte, dans l'intervalle des fibres duquel sont logées des cellules.

Celles-ci sont de plusieurs sortes dans la tumeur; la très grosse majorité sont constituées par un gros noyau arrondi ou ovalaire, très clair, vésiculeux, que l'hématéine teinte à peine en violet clair et qui présente un ou deux nucléoles; on ne constate presque pas de protoplasma autour de ce noyau. Ces cellules forment à elles seules des parties entières de la tumeur. Elles se rapprochent un peu des cellules germinatives des « Keimcentren » ganglionnaires. Beaucoup sont en karyokinèse, et quelques-unes très volumineuses.

On trouve de façon moins abondante une autre variété plus petite de cellules nucléaires qui semblent ne pas posséder de protoplasma, mais seulement un petit noyau bien coloré où les couleurs basiques décèlent de nombreux grains de chromatine. Cette cellule rappelle d'assez près la cellule ordinaire des ganglions.

La première variété cellulaire se groupe en pseudo-lobules. Ceux-ci forment des bourgeons arrondis ou ovalaires, que ne limite aucune paroi; ces bourgeons sont séparés des masses cellulaires voisines, parce qu'ils sont un peu rétractés; les cellules de la périphérie sont en pleine activité et semblent avoir produit celles du centre.

Quelques-uns de ces amas cellulaires plus volumineux présentent dans leur partie centrale des masses dégénérées. Celles-ci se colorent fortement par l'éosine, et l'on n'y retrouve plus trace de structure, sauf au bord où l'on peut reconnaître des cellules en voie de désintégration.

Au milieu d'autres amas, on constate encore des cavités sanguines, qui renferment des hématies avec quelques leucocytes; ces cavités sont creusées en plein tissu néoplasique et ne présentent pas de paroi ou une paroi incomplète. A côté des masses cellulaires, qui ont subi un début d'organisation, quoique irrégulier et incomplet, on trouve

quelques points, où les cellules s'infiltrent dans l'interstice des fibres conjonctives, comme cela a lieu d'ordinaire. Dans ce tissu conjonctif, en un point, on peut retrouver un gros vaisseau artériel; car dans toute la tumeur, ces vaisseaux sont absents, et on ne constate que les néo-cavités vasculaires décrites plus haut.

Les colorations spéciales montrèrent que les cellules contenaient beaucoup de glycogène; d'autre part, on ne peut déceler dans le ganglion de micro-organismes, et en particulier le bacille de Koch.

A la suite de cet examen histologique, on fut obligé de modifier le diagnostic. L'examen du sang avait déjà fait rejeter celui de lymphadénome vrai pour admettre celui de lymphome tuberculeux, que rendaient vraisemblable l'auscultation du poumon du malade, son état général et l'existence antérieure de la pleurésie.

On admit alors le diagnostic de sarcome ganglionnaire primitif ou de néoplasie secondaire à la lésion d'un organe abdominal à symptomatologie silencieuse. M. Gombault, à qui nous portâmes les coupes, voulut bien les examiner et crut pouvoir affirmer qu'il ne s'agissait pas de néoplasie épithéliale; ce sarcome ganglionnaire présentait d'ailleurs, à son avis, un aspect très particulier.

Mais l'observation devient curieuse par les *résultats de l'inoculation à l'animal.*

Trois semaines après la greffe sous-cutanée, le cobaye présentait un chancre, des ganglions inguinaux. L'un d'eux, extirpé, permit de constater les lésions de la tuberculose ganglionnaire avec de nombreux bacilles de Koch. La tuberculose de ce cobaye A évolua d'ailleurs lentement, et la mort ne survint que 6 mois après avec une tuberculose fibreuse généralisée, surtout à la rate et aux ganglions. La moitié du ganglion, enlevé au cobaye A, fut réinoculé à un deuxième cobaye B, qui devint également tuberculeux. L'inoculation fut faite fin mai et la mort ne survint que fin décembre par des lésions de tuberculose fibreuse généralisée.

Suite de l'observation clinique. — Le malade reste dans le service jusqu'au 20 juin. Il fait pendant le mois de mai une phlébite de la veine saphène interne du membre droit. Ses tumeurs ganglionnaires ont beaucoup augmenté de volume. La plaie opératoire de l'aine s'est réunie par première intention; elle n'a ni suppuré ni végété. Le ventre est actuellement (15 juin) rempli par des masses ganglionnaires, qui occupent le centre de la partie supérieure de l'abdomen et tendent à se fusionner avec les tumeurs iliaques et inguinales. Les douleurs sont toujours vives; la faiblesse est grande, l'amaigrissement a continué. Il n'y a pas eu d'hémorragie.

Un examen de sang, le 15 juin, montre :

Globules rouges.	4 380 000
Valeur globulaire.	0,56
Globules blancs.	26 120

Le pourcentage est le suivant :

Polynucléaires.	80	p. 100
Mononucléaires.	17,6	—
Éosinophiles.	2,4	—

Le malade n'a jamais eu de température dépassant 38°.

La famille exige qu'il quitte l'hôpital, le 20 juin. Depuis on n'a plus eu de nouvelles; mais il est probable que la mort n'a pas tardé à survenir après sa sortie. L'autopsie n'a donc pas pu être pratiquée; aussi des doutes peuvent-ils demeurer sur la localisation primitivement ganglionnaire de ce sarcome.

Telle est, dans tous ses détails, l'observation de notre malade. Bien des enseignements peuvent en être tirés.

Dans ce cas, la clinique fut impuissante, comme il arrive souvent pour les adénites chroniques généralisées, à établir le diagnostic.

Les tumeurs ganglionnaires abdomino-inguinales avaient une évolution progressive, subaiguë et prenaient le masque de l'adénie.

Nous basant sur les antécédents du malade, l'existence antérieure d'une pleurésie, l'auscultation du poumon, l'état général et même l'examen du sang, nous pensâmes avoir affaire, non à une lymphadénie vraie, mais à une tuberculose ganglionnaire d'aspect pseudo-leucémique, au lymphome tuberculeux des auteurs allemands. Eh bien! il n'en était rien. L'examen histologique, à la suite d'une biopsie, montra que le malade était atteint de sarcome primitif des ganglions, où l'on ne constatait aucune lésion tuberculeuse. Ce sarcome offrait d'ailleurs un type anatomique très spécial, exceptionnel, différant des autres sarcomes ganglionnaires que nous avons examinés. Il s'organisait en pseudo-cavités alvéolaires et rappelait les épithéliomas. Le diagnostic, somme toute, ne put être posé que par l'examen histologique.

Pourtant, le résultat de l'inoculation fut positif : le cobaye devint tuberculeux. Au bout de trois semaines il avait un chancre, qui se cicatrisa et des ganglions. L'un d'eux, extirpé, contenait de nombreux bacilles de Koch et des lésions anatomiques typiques.

Un fragment inoculé à un deuxième cobaye le rendit

également tuberculeux. Les lésions eurent chez tous deux une marche torpide, et la mort ne survint par tuberculose généralisée qu'au bout de six mois. Il convient de remarquer la lenteur d'évolution de cette tuberculose; elle est exceptionnelle en ce qui concerne l'inoculation des produits tuberculeux en général; elle s'observe assez souvent dans celle des ganglions tuberculeux. Bien plus, Carrière et Auché[1], Berger et Bezançon[2] ont vu des ganglions indéniablement tuberculeux ne donner au cobaye de tuberculose, ni générale, ni locale. C'est, d'une part, que les bacilles y sont peu nombreux (il est rare qu'on en puisse déceler sur les coupes); c'est, d'autre part, que leur vitalité faiblit, que leur virulence s'atténue vraisemblablement dans les centres phagocytaires que sont les ganglions lymphatiques.

Comment peut-on comprendre dès lors l'histoire pathologique de notre malade? Cet homme a fait, à l'âge de 20 ans, une pleurésie, qui, d'après ce qu'on sait actuellement de la pathogénie des épanchements séreux spontanés de la plèvre, était de nature tuberculeuse. La lésion pleuro-pulmonaire demeurait locale et persistait latente sans évoluer. Un jour, le malade commence un sarcome ganglionnaire, dont le début est soit inguinal, soit mésentérique.

Les progrès de la néoplasie déterminent, avec des troubles de la santé générale, un réveil des lésions tuberculeuses mal éteintes.

Toujours est-il que les ganglions se laissent infecter par le bacille de Koch, qui y parvient probablement par voie sanguine. Dès lors, il y persiste, sans arriver à y produire des lésions microscopiquement appréciables.

On ne peut croire un instant que le bacille de Koch ait déterminé une tumeur sarcomateuse, mais on accepte volontiers qu'il ait envahi un ganglion sarcomateux, où le tissu adénoïde a presque disparu et dont le pouvoir phagocytaire doit être faible. C'est ainsi que les ganglions malades, tels

1. Carrière et Auché, Adénite tuberculeuse (*Soc. anat. et physiol. de Bordeaux*, 7 déc. 1896).

2. Berger et Bezançon, Tuberculose ganglionnaire pseudo-lymphadénique (*Bull. de l'Acad. de méd.*, séance 25 juill. 1899).

que les ganglions lymphadéniques, sont très souvent porteurs de micro-organismes, banaux ou non : eux aussi, ils se défendent mal contre les agents infectieux. On les a également trouvés porteurs du bacille de Koch. Mais en ce qui les concerne, on a soutenu des théories qu'on n'aurait jamais osé proposer pour le sarcome. De nombreux auteurs ont prétendu que le bacille de Koch pouvait être la cause efficiente de certains lymphadénomes, qu'il y avait des lymphadénomes vrais d'origine tuberculeuse.

C'est que les faits sont ici complexes aussi bien au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique.

Puisque de telles confusions ont pu s'établir dans ces questions difficiles, il n'est pas superflu de chercher la véritable valeur de faits semblables au nôtre. Ce ne sont pas là des subtilités d'interprétation, mais des remaniements nosologiques nécessaires[1].

Aussi voulons-nous profiter de l'occasion que nous fournit ce cas, où l'infection tuberculeuse est venue se surajouter au sarcome ganglionnaire, pour étudier les rapports qui unissent les tumeurs malignes conjonctives et la tuberculose. Jusqu'à ce jour, aucun travail n'a été spécialement consacré à cette question pour le sarcome. Car les faits en sont rares, et nous n'en avons point trouvé de semblables au nôtre.

Il n'en est pas de même pour le lymphadénome, où ils abondent ; mais, plus compliqués, ils ont encore été compliqués à plaisir par les pathologistes jusqu'à ces derniers temps. Disons d'abord qu'il n'y a pas d'antinomie entre les tumeurs malignes et la tuberculose, comme on l'a cru longtemps, pas plus pour les néoplasies épithéliales que pour les tumeurs d'origine mésenchymateuse.

Si l'on avait laissé dans l'ombre les faits d'association de

1. Un problème très analogue se pose également au sujet des végétations adénoïdes du pharynx qui, inoculées, réalisent souvent l'infection tuberculeuse chez le cobaye. Elles seraient, par suite, fréquemment de nature tuberculeuse, et certains auteurs l'ont soutenue. Mais il est exceptionnel qu'on y trouve les lésions microscopiques de la tuberculose. Il s'agit probablement encore ici d'infections secondaires d'un tissu adénoïde malade, où le bacille de Koch peut déterminer ou non des lésions anatomiques suivant son abondance et son degré de vitalité.

sarcome et de tuberculose, dès 1888 Lubarsch[1] consacrait un mémoire intéressant à l'association du cancer et de la tuberculose, où il réunissait des faits et envisageait les multiples cas pathologiques qui se peuvent présenter. Il nous semble utile de rapporter les diverses modalités signalées pour le cancer par cet auteur, car elles constituent des cadres que nous pourrons garder pour les tumeurs conjonctives.

Elles sont au nombre de quatre :

1° Une tuberculose ancienne persiste à l'état latent, ou a guéri, plus tard survient un cancer. C'est dans cette classe de faits que rentrent la majorité des cas;

2° Un cancer détermine une poussée nouvelle au cours d'une vieille tnberculose. La survenue d'une granulie peut faire croire à une généralisation cancéreuse : les observations en sont assez rares, mais il est intéressant de les connaître, car on peut, grâce à cette notion, éviter une erreur de diagnostic;

3° La tuberculose se développe dans un organe atteint de cancer ou dans le cancer même. C'est dans cette catégorie que se place l'observation rapportée récemment par M. Claude[2], d'un cancer latent de l'estomac, trouvé à l'autopsie d'un phtisique, atteint d'ulcérations intestinales. L'examen anatomique montra le néoplasme infecté par le bacille de Koch et porteur de lésions tuberculeuses;

4° Enfin, dans le cours d'une tuberculose chronique et progressive d'un organe, se développe un cancer : par exemple, sur de vieilles lésions de lupus, apparaît un cancroïde. Ces derniers faits sont beaucoup moins rares que les précédents.

Comment peut-on classer les cas où l'agent pathogène

1. Lubarsch, Ueber des primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen ueber das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose (*Virchow's Archiv.*, t. III, p. 281, 1888).

2. Claude, Cancer et tuberculose de l'estomac (*C. R. Soc. Biol.*, 1899, p. 10, et *Bibl. des actualités médic.*, Baillère et fils).

Ce petit livre, qui a paru après la rédaction de cet article, contient une revue générale des plus intéressantes sur les rapports du cancer et de la tuberculose. L on y trouve notamment une bibliographie très complète de la question.

de la tuberculose entre en rapport avec la cause ignorée productive des tumeurs conjonctives?

On peut voir assez fréquemment se développer un sarcome chez des gens guéris ou porteurs de lésions anciennes de tuberculose; ces faits n'offrent pas un intérêt spécial, étant donnée la grande fréquence de l'infection tuberculeuse. Nous avons trouvé plusieurs cas de sarcome publiés dans les *Bulletins de la Société anatomique*, où des lésions tuberculeuses pulmonaires sont notées à l'autopsie. Nous avons récemment pratiqué l'autopsie d'un malade, mort de sarcome mélanique, qui présentait au sommet des poumons des lésions anciennes et des adhérences autour de tubercules crétacés.

Un point curieux à relever est que chez ces tuberculeux, le sarcome, dans sa généralisation, atteignait spécialement les poumons malades.

Peut-être l'inoculation aurait-elle pu montrer une association des lésions tuberculeuses et du sarcome; mais nous n'avons pas trouvé d'examen fait dans le but de fixer les réactions réciproques des deux processus pathologiques.

Notre observation est aussi un cas de survenue du sarcome chez un tuberculeux, mais rentre dans la troisième catégorie de Lubarsch, où se produit une association locale. Le sarcome contenait le bacille de Koch que l'inoculation montra vivant et virulent, sans que l'examen microscopique pût y déceler de lésions anatomiques.

Enfin, les faits de la quatrième catégorie sont représentés par l'observation suivante, publiée par M. Ombredanne[1] : un lymphosarcome du tibia se développe chez un malade de 35 ans, atteint depuis 17 ans d'ostéite; celle-ci était très probablement, dit M. Ombredanne, de nature tuberculeuse.

Ricker[2] rapporte qu'une femme opérée pour une tumeur classée sarcome du sein, d'après son seul aspect, fit une récidive 2 ans après, et mourut de généralisation sarcoma-

1. Ombredanne, *Bull. de la Soc. anat.*, 1897, p. 504.
2. Ricker, Ueber die Beziehungen zwischen Lymphosarcome und Tuberkulose (*Arch. f. klin. Chir.*, 1895, L.).

teuse. Elle présentait deux tumeurs; l'une d'elles était nettement sarcomateuse, l'autre tuberculeuse (calcification, cellules géantes, bacilles). Comme les lésions tuberculeuses lui semblent anciennes, Ricker croit que la tumeur primitive du sein était tuberculeuse, et qu'elle subit la transformation maligne, après son ablation.

Malheureusement, cette observation, comme la précédente, est incomplète; l'examen de la lésion première manque; et son absence empêche de tirer des conclusions absolument fermes.

On voit que, pour le sarcome, presque toutes les mêmes modalités peuvent se présenter que pour le cancer. Nous n'avons pas trouvé de cas d'infections des tumeurs fibreuses, ni des tumeurs lipomateuses par le bacille de Koch; elles se prêtent mal d'ailleurs à la pénétration de tous les germes infectieux.

Au contraire, la bibliographie est très riche en ce qui concerne le lymphadénome. On n'a ici dans les faits que l'embarras du choix. Sitôt que l'entité morbide de l'adénie fut constituée, les auteurs virent que souvent les malades étaient porteurs de tuberculoses diverses. A l'autopsie, on découvrait des lésions pulmonaires ou des lésions intestinales; Hodgkin, Wunderlich insistèrent sur la fréquence de la tuberculose linguale chez les adéniques.

Bien plus, leurs tumeurs peuvent être envahies par le bacille de Koch; on peut y constater des lésions manifestement tuberculeuses, des nodules caséeux ou ramollis : mais ces grosses altérations sont exceptionnelles. On ne trouve généralement aucune des modifications macroscopiques ou microscopiques, produites par le bacille, ni le bacille lui-même. Seule, l'inoculation au cobaye décèle son existence. Il en était ainsi dans le cas de Brentano et Tangl[1], que nous sommes tout à fait en droit de rapprocher de notre observation.

On a vu, enfin, dans de nombreuses observations la lymphadénie apparaître sur des ganglions volumineux du cou,

1. Brentano et Tangl, Beiträge zur Ætiologie der Pseudoleukämie (*Deut. med. Woch.*, 1891, S. 588).

atteints probablement de tuberculose latente, d'autres fois sur des ganglions fistuleux et suppurants.

Ce sont les faits comme ceux de Brentano et Tangl, qui ont permis à certains auteurs de soutenir que le bacille de Koch pouvait déterminer de la lymphadénie. Il est certain qu'un fait semblable, considéré isolément, peut induire en erreur. L'inoculation démontrant l'existence du bacille de Koch dans les ganglions, l'examen microscopique celle de la lymphadénie, il n'y avait qu'un pas à franchir pour induire que le bacille de Koch était l'agent causal de certaines lymphadénies, et nombre d'auteurs hésitèrent d'autant moins à le faire que parfois des tuberculoses ganglionnaires, indéniables anatomiquement, ne peuvent en clinique être distinguées de la lymphadénie.

Aussi, pour eux, les lymphadénomes sont des adénites chroniques généralisées, de nature infectieuse, déterminées soit par des microbes banaux (streptocoques, staphylocoques, etc.), soit des germes hautement différenciés comme le bacille de Koch. La multiplicité des micro-organismes trouvés, leur banalité, leur absence parfois dûment constatée dans les tumeurs auraient pourtant dû faire penser que leur rôle était moins important. Ce sont simplement des cas d'infections surajoutés au processus néoplasique.

Ces faits existent non seulement pour la lymphadénie aleucémique mais pour la leucémie. Des infections viennent souvent en compliquer ou modifier l'évolution: la tuberculose en particulier s'y voit fréquemment, surtout localisée à l'appareil pulmonaire.

Ce qui est plus rare, ce sont des cas, tels que celui communiqué par M. A. Robin[1], à la Société des hôpitaux, où la rate, les ganglions leucémiques étaient atteints d'altérations macroscopiquement tuberculeuses, si bien que la hiérarchisation des lésions fut difficile à établir.

On voit combien sont généraux les faits que nous rassemblons ici. Aussi importe-t-il de noter que l'inoculation au cobaye, qui constitue un procédé des plus intéressants

1. A. Robin, *Soc. méd. hôp.*, 1883, et mémoire inédit.

pour le diagnostic de la tuberculose, peut être l'origine de plusieurs erreurs d'interprétation : d'une part, des lésions tuberculeuses peuvent ne pas déterminer l'éclosion de tuberculose, lorsqu'elles renferment des bacilles en petite quantité ou doués de peu de vitalité (Carrière et Auché, Bezançon, Griffon); d'autre part, une inoculation positive indique seulement l'existence du bacille de Koch dans un tissu malade, une tumeur en l'espèce, sans qu'on soit en droit d'affirmer que les lésions principales soient produites par lui. Des lymphadénomes, des sarcomes, des cancers peuvent être porteurs du bacille de Koch, qui arrive ou non à y déterminer des lésions appréciables. Il faut se garder, en clinique, d'affirmer la nature tuberculeuse d'une polyadénite d'un diagnostic difficile par exemple, sur le résultat positif de l'inoculation; on n'en peut tirer que des probabilités. Comme l'ont bien montré Berger et Bezançon, il faut recourir à l'examen microscopique, qui expose à de moindres chances d'erreur, et qui seul parfois pour le sarcome, pour le lymphadénome, permet de porter le véritable diagnostic.

II

RECHERCHES SUR LA PRÉSENCE ET LE ROLE DES BACILLES FUSIFORMES DE VINCENT DANS LES ANGINES BANALES ET SPÉCIFIQUES

PAR

Henry DE STŒCKLIN,

Directeur du Laboratoire municipal de Bactériologie
de Cordoba (République argentine).

Les publications presque simultanées de H. Vincent en France[1] et de Bernheim[2] en Allemagne, sur la présence de bacilles fusiformes et de très fins spirochètes au niveau de certaines lésions diphtéroïdes de l'amygdale et de la cavité buccale, ont provoqué, un peu partout, de nombreuses communications qui sont venues confirmer essentiellement les observations de Vincent et de Bernheim. Déjà en août 1898, dans un petit travail[3] consacré à ce sujet, je pouvais rassembler une cinquantaine d'observations éparses dans la littérature. Actuellement, il serait aisé d'en recueillir le triple, et les études d'ensemble publiées tout récemment par Vincent[4] lui-même et par J. Freyche[5] (où l'on trouvera

1. H. Vincent, Sur une forme particulière d'angine diphtéroïde (angine à bacilles fusiformes) (*Société médicale des hôpitaux*, 17 mars 1898).

2. Bernheim, Ueber einen bakteriolog. Befund bei Stomatitis ulcerosa (*Centralbl. für Bakter. u. Parasitenk.*, 11 février 1898).

3. De Stœcklin, Contribution à l'étiologie des angines ulcéro-membraneuses (*Centralbl. für Bakter. u. Parasitenk.*, 4 novembre 1898).

4. H. Vincent, Recherches bactériologiques sur l'angine à bacilles fusiformes (*Annales de l'Institut Pasteur*, 25 août 1898).

5. J. Freyche, Etude sur l'angine diphtérique et ulcéreuse de Vincent (*Thèse* de Toulouse, 1899).

du reste des indications bibliographiques très complètes, assurent dès à présent à l' « angine diphtérique et ulcéreuse de Vincent » une place définitive et à part, parmi les angines diphtéroïdes.

Il existe donc incontestablement une variétés d'angines diphtéroïdes pas très rares, cliniquement assez bien définies, et répondant à une formule bactériologique constante. Il est également certain qu'entre les deux micro-organismes rencontrés dans ces angines, — spirochètes et bacilles fusiformes, — les derniers seuls, par leur présence absolument constante, sont caractéristiques de l'affection.

Néanmoins, malgré les nombreux travaux parus jusqu'à ce jour, bien des points relatifs à la pathogénie, voire même à l'étiologie et au diagnostic de l'angine de Vincent, restent encore obscurs. Et c'est précisément sur ces points que je voudrais attirer l'attention, espérant que la publication de trois nouvelles observations personnelles et l'analyse d'autres travaux contribueront peut-être à éclaicir ces points.

Tout d'abord, on doit se demander si la présence des spirilles et des bacilles fusiformes au niveau d'une angine de mauvais aspect suffit à justifier le diagnostic d'angine à bacilles fusiformes et à éliminer d'une manière certaine le diagnostic de diphtérie. C'est la question que se posait déjà Abel[1] et que je me posais moi-même[2]. Et c'est un point de capitale importance, car, ici plus qu'ailleurs, du diagnostic dépend le traitement, et du traitement le pronostic.

Une erreur de diagnostic, en nous donnant une fausse sécurité, nous exposerait à perdre un temps précieux, et l'application du sérum antidiphtérique risquerait d'intervenir trop tard. D'autre part, le pronostic de l'angine à bacilles fusiformes paraît invariablement bénin, et, au début, les deux affections peuvent être facilement confondues.

Or déjà Bernheim signalait la coexistence des bacilles fusiformes et du bacille de Lœffler; Abel, également. Moi-même, dans l'observation que j'ai publiée, j'ai trouvé les

1. Abel, Zur Bakteriolog. der Stomatitis und angina ulcerosa (*Centralbl. für Bakter. u. Parasitenk.*, t. XXIV, n° 1).

2. De Stœcklin, *loc. cit.*

bacilles fusiformes et les spirilles accompagnés d'un bacille vraisemblablement pseudo-diphtérique. Dans son dernier travail, Vincent écrit : « En explorant, en effet, avec soin les préparations faites avec les frottis d'angine diphtérique, il est bien rare qu'on ne trouve pas çà et là, dans le champ de la préparation, au milieu des bacilles de la diphtérie, quelques exemplaires de bacilles fusiformes. J'ai fait la même constatation dans l'angine à streptocoques et dans un cas d'angine colibacillaire. »

Pour ma part, depuis que je recherche systématiquement les bacilles fusiformes, je ne puis que souscrire entièrement à cette constatation de Vincent. Bien rares sont les cas de diphtérie où l'on ne rencontre pas quelques bacilles fusiformes, avec ou sans spirilles.

Mais voici deux observations où l'examen microscopique des frottis ne révéla tout d'abord, à part quelques cocci qui se rencontrent dans toutes les angines, que d'innombrables bacilles fusiformes et spirochètes, tandis que les cultures sur sérum me permirent d'isoler deux bacilles de Lœffler absolument typiques.

Observation I. — Au cours d'une visite dans un hôpital de Cordoba, mon attention fut attirée par une malade en proie à la plus intense dyspnée. L'interne de service m'informa que cette femme, âgée de 22 ans, était entrée à l'hopital 15 jours auparavant, dans un état d'extrême faiblesse, présentant encore quelques températures fébriles qui, en corrélation avec les indications fournies par la malade, faisaient présumer qu'il s'agissait d'une fièvre typhoïde entrant dans la période de convalescence. Assez rapidement la malade s'était remise, sauf la persistance d'une vive inflammation de la bouche. Quelques jours auparavant elle avait été prise de douleurs du pharynx et de dysphagie. On avait constaté alors une tuméfaction considérable des deux amygdales, porté conséquemment le diagnostic d'angine double et ordonné des gargarismes et applications locales d'antiseptiques de plus en plus énergiques (acide borique, phénol, sublimé). Rapidement, en 4 jours, les symptômes avaient pris un caractère des plus alarmants, fièvre de 39°,5 à 41°, pouls de 140, douleurs intolérables. Pensant à la possibilité d'une diphtérie, on avait injecté dès la veille trois doses de sérum antidiphtérique (de l'institut Pasteur, de Paris), d'ailleurs sans le moindre résultat. En ce moment, la malade présentait un tableau véri-

tablement dramatique; en proie à une dyspnée intense, la respiration haletante, à peine capable de répondre par monosyllables aux questions qu'on lui pose, elle offre un véritable cou proconsulaire. Avec beaucoup de difficultés, je parviens à lui faire ouvrir la bouche. Les deux amygdales sont si extraordinairement hypertrophiées qu'elles se touchent sur la ligne médiane obstruant à peu près complètement le passage, et remplissent une partie du pharynx. Visiblement elles gênent la respiration. La malade respire par la bouche, et l'air passant péniblement par l'espace compris entre les deux amygdales, celles-ci sont à chaque inspiration attirées en arrière et rejetées brusquement en avant à l'expiration suivante.

Les deux amygdales sont recouvertes de nombreuses plaques diphtéroïdes gris sale, sanieuses, épaisses.

Sous l'action d'un violent accès de toux, la malade rejette une partie de ces membranes, ce qui la soulage considérablement. On aperçoit alors l'amygdale droite atteinte d'une ulcération d'aspect gangreneux. Sans difficulté on parvient à détacher un lambeau de tissu gangrené. L'ulcération de mauvais aspect se prolonge du reste sur une partie de la muqueuse buccale du même côté. Le voile du palais est fortement œdémateux. Les lésions dégagent une odeur intolérable Le diagnostic clinique ne pouvait être autre que : amygdalite gangreneuse. Ayant recueilli, avec toute l'asepsie désirable, un fragment de matériel, je procédai immédiatement à l'examen microscopique, lequel révéla des bacilles fusiformes et des spirochètes en quantité tellement abondante qu'il semblait que le matériel examiné ne contenait aucun autre élément. Çà et là, quelques cocci et quelques très rares exemplaires d'un gros bacille (*bacillus subtilis*).

Bacilles fusiformes et spirilles ne prennent pas le Gram. A la goutte pendante, les spirilles sont mobiles. Je fais une série de cultures sur sérum coagulé, bouillon, gélose glycérinée et glucosée. Quinze heures plus tard, je procède à un nouvel examen microscopique du matériel gangreneux laissé à la température du laboratoire, avec le même résultat. Seulement, en plus, je trouve quelques échantillons d'un bacille sporulé, rappelant le bacille pseudo-tétanique décrit par Tavel. Je fais alors un nouvel ensemencement anaérobie dans un tube d'agar glycériné. J'insiste sur le fait que, malgré une exploration minutieuse d'une douzaine de préparations, *il ne m'a pas été possible de rencontrer un seul bacille de Lœffler, pas même dans les préparations traitées par le Gram, où difficilement ce bacille aurait pu échapper à mon observation, puisque, à part quelques cocci, tous les autres éléments étaient décolorés.*

Sous l'impression encore fraîche de ma première observation d'angine ulcéro-membraneuse, je portai provisoirement le même diagnostic, mais, tenant en compte la possibilité que le bacille de Lœffler, vainement cherché au microscope, apparût dans les cultures, je conseillai

l'emploi énergique du sérum antidiphtérique. Dans le cours de la journée, la moribonde reçut donc trois nouvelles injections. Malgré cela, elle expira quelques heures après la dernière injection, sans présenter aucune amélioration appréciable. Des motifs indépendants de ma volonté m'empêchèrent de pratiquer l'autopsie.

L'examen des cultures. pratiqué après 24 heures d'étuve, me permit de reconnaître et d'isoler des tubes de sérum plusieurs colonies de bacilles de Lœffler. Dans les cultures en bouillon dominaient par contre exclusivement le streptocoque et le staphylocoque; on y retrouvait toutefois encore quelques bacilles fusiformes. Des cultures sur agar incliné je retirai le streptocoque et de nombreuses colonies de staphylocoques dorés. Plusieurs tubes étaient infectés de *bacillus subtilis*. Enfin la culture anaérobie ne me montra plus que quelques *cocci*.

3 jours plus tard, à un nouvel examen apparurent également sur les tubes de sérum des colonies bien nettes de streptocoques et de staphylocoques, mais toujours relativement fort peu nombreuses en comparaison des colonies de diphtérie. Les bacilles fusiformes avaient par contre totalement disparu du bouillon, et toutes mes tentatives pour en obtenir des cultures isolées demeurèrent inutiles.

On voit, qu'en somme, l'examen des cultures donna un résultat sensiblement différent de l'examen microscopique direct du matériel. Je me croyais en face d'une angine à bacilles fusiformes, et mes cultures sur sérum m'apprenaient qu'en réalité il s'agissait d'une diphtérie, *le bacille de Lœffler isolé par moi répondant absolument point par point dans tous ses caractères morphologiques aux descriptions classiques de la variété dite « grande », c'est-à-dire au bacille de Lœffler justement considéré comme le plus typique. Je crois donc inutile d'insister ici sur l'énumération de ces caractères.*

Il s'agissait maintenant d'étudier la virulence de ces divers micro-organismes. *A priori*, vu la terminaison fatale du cas, je m'attendais à une virulence très exaltée. Mon attente fut absolument trompée. Bien que j'aie varié extrêmement les doses, les combinaisons et les procédés d'application, *il ne m'a pas été possible de noter le plus insignifiant effet pathogène chez aucun des 6 cobayes et des 6 lapins inoculés*, soit sous la peau, soit dans l'épaisseur de l'oreille, soit directement dans les veines, avec des cultures tantôt pures, tantôt combinées, tantôt de 24 heures, tantôt de 5 à

6 jours, des staphylocoques dorés et des streptocoques isolés. Les doses employées ont varié de 1 à 10 centimètres cubes, avec un résultat constamment négatif.

Le bacille diphtérique m'a donné par contre quelques résultats positifs, malgré qu'il ne m'ait pas été possible, sous forme d'injection intraveineuse de 5 centimètres cubes de cultures mixtes de streptocoques et de bacilles de Lœffler, de tuer un seul animal. 4 injections sous-cutanées de 1 à 5 centimètres cubes chez le cobaye sont restées sans résultat. Par contre, ayant, après 2 passages successifs chez le cobaye, cultivé le bacille dans du bouillon de Martin, j'ai obtenu au bout de 18 jours une culture qui, soit filtrée, soit non filtrée, a provoqué chez 4 cobayes un léger œdème, à la dose de 2 centimètres cubes. Chez deux témoins traités avec du sérum antidiphtérique, selon le procédé classique de Spronck, l'effet de l'injection fut nul.

Cette observation rappelle par plus d'un détail le cas de noma de la face publié récemment par Freymuth et Pétruschky[1]. Il s'agit aussi d'un convalescent de fièvre typhoïde, entré à l'hôpital avec une stomatite qui rapidement s'était transformée en gangrène de la bouche. L'examen bactériologique pratiqué par Pétruschky donna des résultats très semblables à ceux obtenus par moi : au microscope dominaient les spirilles et bacilles fusiformes, avec de nombreux cocci et quelques bacilles de Lœffler. Les cultures donnèrent un staphylocoque doré, un bacille pseudo-diphtérique et un bacille de Lœffler absolument typique, mais, toujours comme dans mon cas, à tel point dépourvu de virulence que 2 cobayes de 200 et 220 grammes, inoculés avec 2 centimètres cubes d'une culture de 2 et de 8 jours, ne périrent pas. Le malade guérit d'ailleurs, grâce à l'application répétée de sérum spécifique (en tout 9 500 unités immunisantes). Malgré le peu de virulence du bacille isolé, Pétruschky n'hésita pas à le considérer comme un bacille diphtérique vrai.

1. Freymuth et Pétruschky, Zweiter Fall von Diphterie- Noma (*Deutsche medicin. Wochenschrift*, n° 38, 1898).

Obs. II. — Une petite fille de 8 ans fut envoyée à mon laboratoire, par un médecin municipal, comme suspecte de diphtérie. J'apprends que la petite malade a été prise il y a 3 jours de fièvre, douleurs, toux et dysphagie; 8 jours avant, son petit frère a présenté les mêmes symptômes. Il est actuellement guéri. Les deux amygdales sont recouvertes de fausses membranes qui ne présentent d'ailleurs rien de particulier. Le voile du palais, très enflammé, est œdémateux. L'haleine n'a pas de mauvaise odeur. Température : 38°,5. Pouls 135. Ganglions sous-maxillaires tuméfiés et douloureux. Je pose le diagnostic de diphtérie.

Je recueille un fragment de membrane et procède séance tenante à l'examen microscopique. A ma grande surprise, le champ microscopique est rempli de spirilles et bacilles fusiformes, avec de nombreux cocci. Après plusieurs examens par la méthode de Gram, je n'ai trouvé encore aucun bacille assez caractéristique pour m'autoriser à confirmer mon diagnostic clinique. Je veux alors recueillir un nouveau fragment de matériel. Mais l'enfant se débat et brusquement expulse toute la fausse membrane à demi détachée. L'amygdale apparaît, légèrement ulcérée et saignante, et j'en profite pour recueillir directement sur cette surface le matériel nécessaire avec mon tampon de coton stérilisé.

Le résultat de l'examen microscopique fut sensiblement différent. Au lieu des innombrables spirilles et bacilles fusiformes, réduits à quelques rarissimes échantillons, apparaissaient parmi de nombreux cocci des groupes absolument caractéristiques de bacilles de Lœffler (formes moyennes et grandes).

Les ensemencements sur sérum me permirent d'isoler facilement ce bacille, soit que le matériel ensemencé appartînt à la première ou à la seconde prise d'échantillon.

Sur agar, nombreuses colonies de streptocoques, quelques rares staphylocoques dorés. Les tubes de bouillon ordinaire ensemencés avec la seconde prise contenaient un mélange de bacilles diphtériques et de streptocoques; aucun dégagement de gaz, aucune odeur nauséabonde. Par contre, les tubes de bouillon ensemencés avec le premier échantillon présentaient un dégagement de gaz considérable et une odeur répugnante. Outre le bacille de Lœffler et le streptocoque, *ils contenaient de nombreux échantillons de bacilles fusiformes, mais plus aucun spirille.*

De très fines bulles de gaz s'élevaient constamment du fond du tube à la superficie, surtout quand on agitait le tube. Les mêmes tubes présentèrent vers le 3e jour des filaments de leptothrix assez nombreux. Toutes mes tentatives pour isoler ce leptothrix et les bacilles fusiformes ont échoué.

Cette particularité de dégager du gaz (anhydride carbonique), *dans le bouillon ordinaire* et non pas dans le bouillon sucré, appartient en propre au bacille fusiforme, lequel manifestement *se multiplie dans le bouillon en présence d'autres micro-organismes, tout en demeurant incapable*

d'y vivre seul. Cette propriété a déjà été signalée par Seitz[1], dans un fort intéressant travail sur le bacille fusiforme qu'il appelle *bacillus hastilis*. J'y reviendrai tout à l'heure. Pour le moment, il me semble intéressant de constater que seulement les tubes ensemencés avec le premier échantillon, le seul qui contenait des bacilles fusiformes abondants, ont présenté ce phénomène.

L'examen de la virulence des micro-organismes isolés m'a donné des résultats plus positifs. Le streptocoque faisait chez le lapin un très léger érysipèle et des abcès sous-cutanés. Par injection intra-veineuse, j'ai réussi à tuer un lapin sur trois inoculés.

Quant au bacille de Lœffler, à la dose de 1 centimètre cube il a produit chez trois cobayes des œdèmes variables.

Toutefois, même des doses très considérables ne sont pas arrivées à produire la mort.

Les témoins ayant reçu une trace de sérum antidiphtérique ne présentèrent aucun symptôme morbide.

En résumé, il s'agissait là encore d'un bacille diphtérique très peu virulent.

J'appris plus tard que la malade, traitée par des gargarismes antiseptiques, avait guéri sans incidents notables.

Un fait, dans cette observation, me paraît digne d'attention : la présence pour ainsi dire exclusive de spirilles et bacilles fusiformes au niveau de la membrane, tandis que le bacille de Lœffler n'apparut au microscope que dans le second échantillon, recueilli directement sur la surface de l'amygdale, après ablation de la membrane. Il n'est pas douteux que si je n'avais eu à me prononcer que sur la membrane expédiée par un confrère, sans avoir à portée la malade pour procéder à une seconde prise d'échantillon, j'aurais porté, au moins provisoirement, le diagnostic bactériologique d'angine à bacilles fusiformes.

Des observations qui précèdent, je conclurai donc :

1° La présence en masse de bacilles fusiformes et de spirilles au niveau d'une lésion diphtéroïde, même en cas d'absence apparente du bacille de Lœffler à l'examen microscopique, n'exclut aucunement la possibilité d'une diphtérie;

1. Seitz, Bacillus hastilis (*Zeitschrift für Hyg. und Infectionskrankheiten*, XXX).

2° Le diagnostic d' « angine à bacilles fusiformes » ne pourra donc être porté qu'après que l'éventualité d'une diphtérie aura été éliminée d'une manière certaine par le résultat négatif des cultures sur sérum ;

3° La présence en masse de spirilles et de bacilles fusiformes au niveau d'une lésion diphtérique due au bacille de Lœffler n'autorise aucune conclusion pronostique, le cas pouvant être très bénin (Obs. II), très grave (Observation de Freymuth et Pétruschky), ou même fatal (Obs. I).

Quelle est alors la signification de ces spirilles et bacilles fusiformes, si nombreux parfois, qu'ils étouffent et masquent complètement le bacille de Lœffler?

Il importe de se rappeler avant tout que, de l'avis unanime des auteurs, spirilles et bacilles fusiformes se rencontrent à l'état de saprophytes d'une manière à peu près constante dans la cavité buccale, spécialement dans le tartre dentaire, et qu'ils se retrouvent très fréquemment aussi dans le tube digestif. Quoi d'étonnant dès lors que ces micro-organismes, si répandus dans certaines conditions encore à déterminer, se multiplient dans des proportions plus ou moins considérables. Je dis *plus ou moins*, car, comme je l'ai indiqué plus haut, bien rares sont les cas de diphtérie où à l'examen microscopique on ne rencontre quelques échantillons de bacilles fusiformes et, entre ces cas quotidiens et les cas exceptionnels où les bacilles fusiformes masquent complètement le bacille de Lœffler, comme dans mes deux observations, il existe une série de cas intermédiaires, si bien que la participation des spirilles et bacilles fusiformes au processus diphtérique apparaît en réalité comme une simple question *de plus et de moins*. Et ceci est vrai sans doute pour toutes les lésions où se retrouvent ces micro-organismes. Sous ce rapport, le travail de Seitz est particulièrement intéressant. Cet auteur a rencontré le bacille fusiforme de Vincent dans toute une série d'affections les plus hétérogènes de la cavité buccale, du tube digestif et de l'appareil respiratoire. Il est vrai que jamais ce bacille ne s'est montré dans une proportion aussi abondante que dans les cas typiques de Bernheim.

Malgré cela, ces bacilles étaient suffisamment nombreux pour provoquer dans le bouillon les phénomènes sur lesquels Seitz a attiré l'attention et, ***sur 202 affections de tous genres, le bacille fusiforme a été retrouvé 110 fois, c'est-à-dire dans plus de la moitié des cas.*** Cette statistique m'a semblé si intéressante, que je la reproduis ici :

Sur	4 cas	d'aphtes, on a rencontré le bacille fusiforme	dans		2	cas.
—	24 —	d'abcès dentaires	—	—	12	—
—	1 —	d'amygdalotomie	—	—	1	—
—	79 —	d'angines de tous genres	—	—	48	—
—	5 —	de diphtérie	—	—	5	—
—	35 —	de catarrhe des bronches	—	—	13	—
—	20 —	de pneumonie	—	—	7	—
—	20 —	de tuberculose pulmonaire	—	—	6	—
—	1 —	d'empyème	—	—	1	—
—	8 —	de diarrhées et gastro-entérites		—	5	—
—	2 —	de rougeole	—	—	1	—
—	7 —	de scarlatine	—	—	7	—
—	1 —	de masses caséeuses de l'amygdale		—	1	—

Je ferai remarquer tout particulièrement la proportion énorme des cas d'angines, de diphtérie et de scarlatine où l'on a retrouvé le bacille fusiforme.

A cette liste déjà longue, il faudrait ajouter encore, selon Vincent[1], certaines syphilides diphtéroïdes de la bouche. Ce savant s'exprime toutefois avec beaucoup de circonspection. « Certains faits, dit-il, me porteraient à penser que ce microbe peut pulluler abondamment à la surface des ulcérations syphilitiques de la bouche et du pharynx. Freyche a observé un cas de ce genre. » J'ajoute pour ma part que ce fait, mentionné d'ailleurs avec grande réserve par Vincent, est le seul que j'aie rencontré dans la littérature, la plupart des auteurs insistant au contraire sur l'absence de bacilles fusiformes au niveau des ulcérations syphilitiques comme constituant un précieux élément de diagnostic différentiel d'avec l'angine ulcéro-membraneuse.

La signification des bacilles fusiformes s'élargit encore

1. H. Vincent, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, p. 616.

et nous apparaît sous un jour tout nouveau, si, comme tout nous y autorise, nous admettons l'identité, ou tout au moins, l'intime parenté de ces micro-organismes avec les bacilles décrits par Vincent[1] comme pathognomoniques de la pourriture d'hôpital. Abel, le premier, a eu le mérite d'attirer l'attention sur ce point, et après une étude attentive des deux mémoires de Vincent, il demeure à peine douteux, malgré l'absence de preuves absolument décisives, que les bacilles fusiformes et les bacilles de la pourriture d'hôpital sont une seule et même chose, ou tout au moins deux simples variétés d'une même espèce, et cette probabilité prend presque un caractère de certitude en face de l'identité des lésions histologiques et de la remarquable similitude dans la distribution des bacilles au niveau des lésions, tous faits si soigneusement étudiés par Vincent.

Enfin, Veillon et Zuber[2] ont, eux aussi, isolé de plusieurs appendicites gangreneuses un *bacillus fusiformis* qui, autant qu'on en peut juger par leur description sommaire, se rapproche beaucoup du bacille de Vincent, sauf sur un point, cependant : ces deux savants sont parvenus à cultiver leur micro-organisme.

Toutefois, ce fait ne constitue nullement une preuve de non-identité, car Veillon et Zuber ont réalisé dans toutes leurs recherches des conditions d'anaérobiose absolument stricte, conditions dont les divers bactériologistes qui ont étudié les bacilles fusiformes ne semblent pas s'être préoccupés avec autant de rigueur. Au surplus, dans l'état actuel de nos connaissances sur les micro-organismes anaérobies, le fait qu'Abel soit parvenu à obtenir en présence de l'air et *d'autres micro-organismes* une culture de bacilles fusiformes et que dans les mêmes conditions on observe une multiplication de ces micro-organismes dans le bouillon ordinaire, tout cela ne serait pas non plus une preuve décisive contre la nature strictement anaérobie des *bacilles fusiformes*. Il me

1. H. Vincent, Sur l'étiologie et sur les lésions anatomo-pathologiques de la pourriture d'hôpital (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1896).

2. Veillon et Zuber, Recherches sur quelques microbes strictement anaérobies et leur rôle en pathologie (*Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, 1898).

semble au contraire qu'il vaudrait la peine de poursuivre des essais de culture dans ce sens, en utilisant pour cela les procédés de culture anaérobie si perfectionnés dont nous disposons aujourd'hui.

En rapprochant tous ces travaux, on est amené à considérer le *bacille fusiforme comme un micro-organisme extrêmement répandu, se retrouvant à l'état de saprophyte constamment dans la cavité buccale et à peu près constamment dans le tube digestif, capable de participer d'une manière plus ou moins active à une quantité d'affections les plus hétérogènes, et cela dans une proportion infiniment variable, depuis les cas quotidiens où le microscope ne nous révèle que quelques échantillons isolés de bacilles fusiformes, jusqu'aux cas plus rares où ils apparaissent en culture pour ainsi dire pure.*

Je reprends quelques points de cette proposition.

Sur le premier point, à savoir : que les bacilles fusiformes existent constamment à l'état de saprophytes dans la cavité buccale, l'accord est fait. Personne ne le conteste. Mais, voici un fait plus intéressant : même dans les cas les plus typiques de lésions à bacilles fusiformes, par exemple dans des cas très sévères de pourriture d'hôpital, où *a priori* on pourrait s'attendre à une virulence extrême de ces bacilles fusiformes qui semblent presque constituer à eux seuls toute la membrane diphtéroïde, eh bien ! même dans ces cas, les bacilles de Vincent sont à peu près dépourvus de virulence. Malgré ses tentatives répétées, ce savant n'est jamais parvenu à reproduire chez l'homme sain la pourriture d'hôpital. Chez l'animal, il n'a obtenu que des succès très relatifs, lésions de courte durée et avec tendance à la guérison spontanée, et cela, uniquement en s'adressant à des animaux cachectisés, ou bien en recourant à l'appui d'autres micro-organismes fortement pathogènes. Coyon[1], opérant sur le lapin avec du matériel de même origine, n'a obtenu qu'un cas positif, et cela en produisant préalablement au point d'inoculation une plaie profonde et anfractueuse et dilacérant fortement le tissu musculaire, c'est-à-

1. Coyon, Note sur un cas de pourriture d'hôpital (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1896, p. 660).

dire en diminuant notablement la vitalité des tissus inoculés.

Cette inaptitude du bacille fusiforme à vivre aux dépens de la cellule vivante disposant de tous ses éléments de défense n'a rien qui doive nous surprendre, si nous tenons compte de l'extrême difficulté que ce micro-organisme rencontre à végéter sur nos milieux de cultures artificielles, lesquelles suffisent cependant aux exigènces de presque tous les micro-organismes pathogènes connus. Pourquoi cette différence? pourquoi ces saprophytes si répandus dans un milieu aussi pauvre en matières nutritives que la salive et où ils sont en butte à la concurrence vitale de tant d'espèces rivales, se refusent-ils obstinément à pousser sur nos milieux de cultures?

Nous avons vu plus haut qu'Abel en a cependant obtenu quelques colonies, *mais en présence d'autres micro-organismes*. Seitz, de son côté, a constaté une multiplication évidente des bacilles fusiformes dans le bouillon ordinaire, mais cela uniquement *en présence d'autres micro-organismes*, et j'ai pu contrôler dans mon observation n° 2 l'exactitude de cette observation. Il semble donc que le bacille fusiforme est incapable, même à l'état de saprophyte, de vivre isolément. Le concours d'autres micro-organismes lui est absolument indispensable, et cette particularité lui est vraisemblablement commune avec la plupart des micro-organismes « incultivables » de la bouche et du tube digestif. Des expériences encore inachevées m'ont du moins conduit à ce résultat, que ces microbes soi-disant « incultivables », et pourtant tellement résistants à tous nos agents antiseptiques que l'antisepsie de la cavité buccale n'est qu'un mot vide de sens pour tout bactériologiste sincère, vivent dans un état de dépendance réciproque absolue, réalisant ce que les botanistes ont depuis longtemps décrit sous le nom de *symbiose*. Ce terme ayant été dévié par les bactériologistes de son sens primitif, je rappelle ici, qu'en botanique, on entend par symbiose la coexistence obligatoire, absolue, de deux espèces, incapables de vivre séparément, parce qu'aucune d'elles n'est capable de retirer isolément du milieu ambiant les matériaux nécessaires à son existence. Si mon point de

vue est exact, l'impossibilité de cultiver un grand nombre d'espèces saprophytes du tube digestif, du vagin et de la cavité buccale s'explique de la manière la plus satisfaisante : c'est que précisément le but que nous poursuivons dans nos essais de culture, à savoir l'isolement de l'individu, le soustrait à l'action symbiotique des espèces indispensables à son existence.

Or si telle est la condition habituelle du bacille fusiforme à l'état de saprophyte, quelles difficultés ne rencontrera-t-il pas à lutter en outre contre la cellule vivante d'un organisme sain? Incapable de se suffire à lui-même au sein de la matière inerte, comment triompherait-il des résistances actives de la matière organisée?

De fait, ne le retrouvons-nous habituellement qu'au niveau de plaies de mauvaise nature, au sein de tissus gangrenés ou nécrotisés, et là même où, comme c'est le cas pour l'angine ulcéro-membraneuse et la pourriture d'hôpital, il apparaît en quantité tellement considérable que sa participation au processus morbide est évidente, c'est toujours dans l'épaisseur de tissus profondément altérés dans leur vitalité qu'il se rencontre. Vincent, qui a si soigneusement figuré ces lésions, en a étudié aussi la pathogénie, et voici ses conclusions[1] :

« De l'ensemble des recherches qui viennent d'être exposées, il résulte donc que deux conditions primordiales semblent permettre ou favoriser le développement de la pourriture d'hôpital : d'une part, l'affaiblissement général de l'organisme et la misère physiologique engendrés par les maladies consomptives, l'inanition (et vraisemblablement les autres cas analogues); d'autre part, l'adjonction de microbes associés au bacille spécifique. Ces microbes agissent initialement en désorganisant les tissus; ils labourent le terrain sur lequel le bacille va s'ensemencer. Leur mission remplie, ils diminuent de nombre et vont végéter à la surface de l'ulcère, tandis que le bacille infectieux se multiplie abondamment dans la profondeur. Les microbes adventices

1. Vincent, *Ann. de l'Institut Pasteur*, p. 508, 1896.

peuvent même disparaître presque entièrement, ainsi que les examens bactériologiques pratiqués chez l'homme nous l'ont montré, et qu'ils l'ont en partie confirmé chez quelques animaux. Cette localisation précoce des microbes favorisants, à la superficie de la fausse membrane, leur disparition ou du moins leur diminution très notable ne laisse pas que d'être un fait assez singulier.

« Peut-être l'exsudat diphtéroïde, si riche en bacilles, et résultant de la fonte granuleuse et putride des tissus digérés, est-il devenu rapidement impropre à leur multiplication? Ainsi s'expliquerait leur atténuation dans l'épaisseur de l'exsudat. Il sera rappelé que les microbes adventifs, en général peu nombreux, que nous avons isolés chez nos malades (staphylocoque pyogène, streptocoque, colibacille, bacille de Friedländer, etc.), étaient très peu actifs à l'égard des animaux, sauf le bacille pyocyanique, dont les cultures étaient mortelles pour ces derniers. J'ai, du reste, mélangé à divers échantillons d'ichor gangreneux une trace de ces divers microbes, et j'ai pu constater qu'effectivement, à la température de 37°, ils n'y prospèrent pas, mais diminuent peu à peu de nombre. »

Appliquons maintenant ces données aux observations rapportées ci-dessus, et au cas si semblable de Freymuth et Pétruschky. N'est-il pas évident que le facteur étiologique primitif et prédominant a été dans ces 3 cas le bacille de Lœffler? C'est lui qui, selon l'heureuse expression de Vincent, a « labouré » tout d'abord le terrain. Quand celui-ci a été suffisamment préparé, le *bacille fusiforme* saprophyte préexistant de la cavité buccale a pris pied au sein de ces tissus profondément frappés dans leur vitalité et s'est peu à peu substitué au bacille diphtérique et aux streptocoques, transformant l'aspect de la lésion, éliminant, étouffant les microbes primitifs et modifiant dans la même mesure la marche clinique de la maladie. Les conditions qui provoquent cette multiplication extraordinaire des bacilles fusiformes restent encore à déterminer; il est évident qu'elles ne doivent être réalisées que bien exceptionnellement, vu la grande rareté des cas aussi typiques. Il n'en reste pas moins vrai que, dans

ces cas, il y a une substitution progressive des facteurs étiologiques primitifs par les bacilles fusiformes, aboutissant à la disparition complète, ou tout au moins à un affaiblissement considérable de la virulence des micro-organismes primitifs. Sur ce point-là, l'observation de Freymuth et Pétruschky, ainsi que mes trois observations personnelles, viennent confirmer catégoriquement les faits énoncés par Vincent pour la pourriture d'hôpital. Les bacilles de Lœffler, streptocoques ou staphylocoques, ont été rencontrés ou absolument avirulents, ou doués d'une virulence insignifiante.

Ce fait non plus n'a rien qui puisse surprendre, si on le rapproche de l'antagonisme bien connu des micro-organismes de la putréfaction et du bacille de la tuberculose, pour ne citer que cet exemple. Il est d'ailleurs à noter que cette avirulence a été d'autant plus complète, que les micro-organismes pathogènes primitifs étaient plus complètement supplantés par les bacilles fusiformes, et que, dans l'observation n° 2 du présent travail, où cette supplantation n'était achevée que dans les couches superficielles de la lésion, les bacilles diphtériques et streptocoques recueillis directement sur la muqueuse ulcérée conservaient un certain degré de virulence.

Cette interprétation de la signification des bacilles fusiformes semble être également celle de Freymuth et Pétruschky, de Salomon[1] et de Seitz, qui tous considèrent ce micro-organisme comme un saprophyte envahissant un tissu préalablement altéré.

Nous venons de voir comment il s'y est installé, et quelle a été son action immédiate sur les agents pathogènes primitifs. Il a été également indiqué qu'à partir de ce moment, la lésion prend un aspect particulier qui permet souvent le diagnostic au clinicien expert : c'est un ulcère de mauvaise nature, recouvert d'une membrane diphtéroïde gangreneuse, accompagnée d'une odeur intolérable. Quelle est, depuis ce moment où il est demeuré seul maître du

1. SALOMON, Bacteriologische Befunde bei Stomatitis und Tonsillitis ulcerosa (*Deutsche medicin. Woch.*, 11 mai 1899).

terrain, l'action du bacille fusiforme? A la rigueur, on pourrait se demander si sa présence en masse est la cause ou l'effet de ces symptômes cliniques si particuliers. Ce qu'on en sait toutefois autorise à admettre que le bacille de Vincent est effectivement la cause de ce cortège symptomatique. Les bacilles fusiformes installés au sein des tissus mortifiés ou nécrotisés en provoquent ou en accélèrent évidemment la fonte putride, aidés sans doute par les spirilles qui les accompagnent.

Mais, leur action destructive reste-t-elle strictement limitée aux tissus préalablement « labourés » par d'autres micro-organismes pathogènes proprement dits, ou bien s'étend-elle au delà? En d'autres termes, le processus ulcéro-gangreneux, une fois amorcé selon le mécanisme indiqué, est-il capable d'envahir spontanément les tissus voisins par la seule action des *bacilles fusiformes* subitement transformés en organismes virulents, ou bien est-il virtuellement terminé avec la disparition des agents pathogènes primitifs? Et indépendamment de la lésion locale qu'ils produisent, quelle action générale ces innombrables bacilles fusiformes exercent-ils sur l'organisme du malade? Autant de questions encore irrésolues.

Je ne veux point nier absolument l'existence possible d'angines primitives provoquées exclusivement par le bacille fusiforme. Mais j'incline à croire que, dans la règle, l'angine à bacilles fusiformes, ou plus généralement les lésions à bacilles fusiformes, sont l'aboutissant d'états morbides étiologiquement fort distincts, et dont on retrouvera d'autant plus facilement l'agent pathogène primitif qu'on le recherchera plus soigneusement. Or ce facteur primitif est précisément le plus important, parce que c'est contre lui que doit être dirigé tout notre effort, s'il est vrai qu'il est la véritable cause de la maladie. Le traitement local finira toujours par triompher des bacilles fusiformes établis au niveau d'une plaie diphtérique ou syphilitique. Mais le plus urgent n'est-ce pas de juguler la syphilis et la diphtérie par le traitement spécifique?

Je pense donc qu'il convient d'être extrêmement prudent

dans le diagnostic d' « angine de Vincent ». Recherchons tout d'abord consciencieusement le bacille de Lœffler, les streptocoques et les autres micro-organismes habituels des angines. Recherchons même la syphilis. Et si nous ne trouvons rien, si ces agents pathogènes ont déjà complètement disparu, si par son aspect et sa marche clinique la maladie rentre dans l'une des catégories si bien étudiées par Vincent dans son dernier mémoire, si la formule bactériologique et l'étude microscopique de l'exsudat diphtéroïde nous révèlent les lésions caractéristiques, seulement alors nous pourrons diagnostiquer une « angine de Vincent ».

Pour terminer, je rapporterai brièvement une observation d'un certain intérêt pratique. On a vu plus haut que Vincent, avec beaucoup de réserve, admet que le bacille fusiforme pourrait pulluler au niveau de certaines lésions syphilitiques de la bouche, et cite à l'appui une observation de Freyche. C'est la seule mention de ce genre que j'aie retrouvée dans la littérature, tous les auteurs insistant au contraire sur l'absence de bacilles fusiformes dans les plaies syphilitiques de la cavité buccale.

Or, pratiquement, il est au moins une lésion syphilitique dont le diagnostic différentiel d'avec l' « angine de Vincent » peut présenter cliniquement les plus grandes difficultés : c'est le chancre primitif de l'amygdale, et justement dans ces cas le microscope peut lever immédiatement tous les doutes.

Dans une première catégorie de cas (et ce sont les plus nombreux), il s'agit effectivement d'angines ulcéro-membraneuses simulant le chancre de l'amygdale. Raoul et Thiry, et plus récemment G. Schneider[1] en ont rapporté des exemples typiques. La constatation des bacilles fusiformes a assuré le diagnostic dans tous les cas publiés.

Plus rares sont les cas de chancres de l'amygdale d'un diagnostic douteux. Bien rarement un clinicien exercé hésitera longuement, surtout si aux symptômes objectifs viennent s'ajouter ce que j'appellerai les « éléments moraux »

1. G. Schneider, Angines à bacilles fusiformes de Vincent (*Presse médicale*, 17 juin 1899).

du diagnostic. Mais enfin, lorsque ces éléments « moraux » font complètement défaut, le chancre de l'amygdale n'est pas une affection tellement caractéristique et surtout tellement commune qu'on puisse reprocher au praticien sa circonspection.

Obs. III. — Une jeune femme de 24 ans vient me consulter pour une dysphagie persistante extrêmement pénible et une otalgie intermittente. Cette affection date de 15 jours environ, et a débuté à la suite d'un refroidissement. Le premier médecin consulté a diagnostiqué une angine banale et prescrit des gargarismes au chlorate de potasse. Au lieu de s'amender, les symptômes n'ont fait que s'accroître.

En ce moment, la malade présente une ulcération très superficielle, occupant presque toute la surface de l'amygdale droite, à bords nettement délimités, mais non surélevés. Le fond de l'ulcère est recouvert d'un enduit grisâtre formant une espèce de fausse membrane extrêmement mince. Aucune mauvaise odeur. Les parties voisines de la muqueuse sont entièrement normales. Tuméfaction considérable et assez *douloureuse* des ganglions rétro-maxillaires du côté malade. Pas de fièvre, état général excellent.

Chez tout autre sujet, j'aurais peut-être pensé à un chancre de l'amygdale. Mais connaissant intimement la malade, son mari, ses enfants, son entourage et ses habitudes, je pense tout d'abord à une angine ulcéro-membraneuse. A ma grande surprise, l'examen microscopique révèle uniquement quelques rares *cocci*.

Durant 8 jours de suite, je pratique des applications locales d'acide lactique à 20 p. 100, et des badigeonnages de teinture d'iode sur les ganglions tuméfiés. Phénacétine contre l'otalgie. Au bout de ce temps, l'aspect de la lésion a à peine changé, mais la douleur ayant disparu, la malade abandonne le traitement. Quant à moi, mon opinion était faite, il s'agissait d'un chancre de l'amygdale.

Effectivement, 4 semaines plus tard, avortement et apparition d'une syphilis papuleuse typique, dont l'origine, malgré mes investigations minutieuses, est demeurée absolument mystérieuse.

Je n'ai trouvé dans la littérature qu'un cas de ce genre où la recherche de bacilles fusiformes ait été pratiquée en vue du diagnostic. C'est le cas rapporté en quelques lignes par Salomon[1] qui, lui non plus, n'en a pas rencontré et a été frappé comme moi de l'extrême rareté des micro-orga-

1. Salomon, *loc. cit.*

nismes présents « ce qui est, ajoute-t-il, souvent le cas pour les chancres du pénis ».

En rapprochant ces deux cas, de la série rapportée plus haut d'angines ulcéro-membraneuses simulant le chancre de l'amygdale, il est permis d'en déduire que, dans les cas douteux, la recherche des bacilles fusiformes, soit qu'elle se montre positive, soit qu'elle demeure négative, constitue un élément de diagnostic de tout premier ordre.

III

UNE FORME SEPTICÉMIQUE DE LA FIÈVRE TYPHOIDE

OBSERVÉE CHEZ DEUX FEMMES RÉCEMMENT ACCOUCHÉES

PAR

M. le Dr **DE GRANDMAISON**

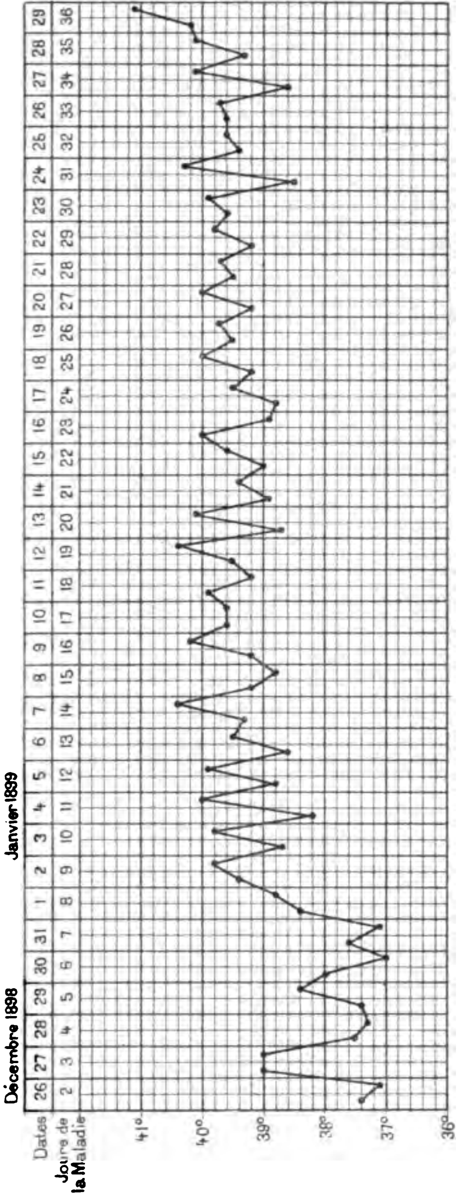
En moins d'un an, dans le service de mon maître et ami, M. le Dr Ribémont-Dessaignes, j'ai eu l'occasion d'observer deux femmes, qui, après avoir accouché, l'une prématurément, l'autre à terme, succombèrent en ayant présenté durant la vie du bacille d'Eberth dans le sang. Ces deux observations ont déjà été publiées, pour la partie bactériologique, à la Société de biologie [1]; de plus, la première a été insérée *in extenso* dans les *Archives générales de médecine de* 1899 [2]. L'étude de la deuxième observation, dont j'ai pratiqué l'examen anatomique et bactériologique avec le plus grand soin, est encore plus démonstrative que celle de la première.

N'ayant pas rencontré de faits semblables dans la littérature médicale, et les quelques cas de fièvre typhoïde, où le bacille d'Eberth a été constaté dans le sang, ne s'étant pas présentés cliniquement avec les caractères spéciaux que j'ai constatés dans mes deux observations, j'ai cru pouvoir étudier ces deux fièvres typhoïdes anormales sous le nom de *forme septicémique de la fièvre typhoïde chez les femmes récemment accouchées*.

Dans le travail qui va suivre, j'établirai d'abord les faits

1. De Grandmaison et Cartier, *Soc. de biol.*, 28 janvier et 4 novembre 1899.
2. De Grandmaison, Grossesse et fièvre typhoïde (*Arch. gén. de méd.*, décembre 1899).

tels qu'il m'a été donné de les observer cliniquement, anatomiquement et bactériologiquement ; puis je m'attacherai à mettre en relief les caractères particuliers à cette forme nouvelle de la fièvre typhoïde ; enfin je chercherai à faire ressortir les conditions pathogéniques qui président à son développement.



Observation I. — A... Augustine, 20 ans, sans profession.

Cette observation ayant déjà été publiée tout au long dans les *Archives générales de médecine*, je me bornerai à la résumer ici, d'autant plus qu'elle est presque identique à l'observation II, que je donnerai ensuite en détail.

Cette malade, qui depuis quelques jours est mal en train, souffre de céphalalgie opiniâtre, a un état saburral très prononcé, entre à la maternité de Beaujon, où, le 28 décembre 1898, elle fait un avortement spontané d'environ 5 mois.

Pendant les premiers jours qui suivent la délivrance, sa température présente des oscillations très irrégulières, mais à partir du 3 janvier jusqu'au 29, jour du décès de la malade, elle se maintient entre 39° et 40°.

Les symptômes observés à partir du 3 janvier ont été surtout abdominaux; diarrhée persistante, jaune ocre, horriblement fétide; douleurs abdominales : quelques vomissements. La malade a le facies grippé, la langue sèche, du ballonnement abdominal, mais elle ne présente pas de taches rosées lenticulaires.

Le 17 janvier, l'épreuve du séro-diagnostic de Widal étant positive, le diagnostic de fièvre typhoïde est établi et la malade est passée en médecine, dans le service de M. Gaillard-Lacombe.

Le même jour, quelques gouttes du sang, recueilli à la pulpe de l'index, sont inoculées dans du bouillon peptonisé, qui, au bout de 24 heures, contient une culture pure de bacille typhique, ainsi que le prouvent les méthodes de différenciation préconisées par Wurtz et par Chantemesse et Widal.

D'après les renseignements qui m'ont été aimablement fournis par M. Deschamps, interne de M. Gaillard-Lacombe, la malade a présenté de la broncho-pneumonie double, des altérations du rythme cardiaque et a succombé le 29 janvier après avoir eu pendant les derniers jours des vomissements, quelques symptômes de péritonite et une adynamie profonde. A aucun moment, la matité splénique n'a été appréciable.

Autopsie. — Le *bassin* contient du pus verdâtre, épais, dans lequel le bacille d'Eberth est isolé facilement par les cultures bactériologiques. Les *anses intestinales* présentent, en trois ou quatre points, des plaques arborisées, déprimées, ayant le diamètre d'une pièce de 2 francs, autour desquelles se sont écartées les valvules conniventes et qui paraissent bien être des ulcérations typhiques récemment cicatrisées, ce que démontre ultérieurement l'examen histologique. Le *foie* est congestionné, la *rate* à peine augmentée de volume est rouge sombre. Les deux *poumons* sont le siège d'une broncho-pneumonie très intense. Le *cœur* petit, atteint d'un peu de myocardite, présente au niveau du bord libre de la mitrale de petites végétations d'endocardite infectieuse. Les *reins* sont gorgés de sang. Dans l'*utérus* il existe du pus de même nature que celui du bassin.

Dans le foie, le rein, la rate, l'intestin grêle, le myocarde, on met en évidence du bacille typhique : seule la broncho-pneumonie est d'origine streptococcique.

Obs. II. — Ch... 20 ans. Sans profession. Entrée le 20 octobre 1899 à la maternité de Beaujon.

Antécédents. — a) *Familiaux.* Père et mère morts. Un frère bien portant.

b) *Personnels.* Réglée pour la première fois à 13 ans, elle a toujours eu depuis des menstrues régulières. N'a jamais été malade.

En 1898, première grossesse et accouchement à terme d'une fille actuellement bien portante.

En 1899, deuxième grossesse : elle a eu ses dernières règles du 15

au 20 janvier et a senti les premiers mouvements actifs du fœtus du 1[er] au 15 juin. Le 14 octobre 1899 elle a accouché et a été délivrée en ville.

20 octobre. La malade est amenée à la maternité de Beaujon dans un état de prostration extrême. Elle a le facies pâle, les traits tirés, le teint terreux. La vulve présente de chaque côté des escarres. Les lochies, assez abondantes, ne sont pas fétides, cependant, devant l'élévation de la température (40°), M. le Dr Rudaux, chef de clinique, se décide à faire un curettage utérin et ne ramène que quelques débris insignifiants.

Le ventre est ballonné, il existe du tympanisme abdominal.

Traitement. — Irrigations continues. Bain à 20°.

21 octobre. La malade a eu du délire toute la nuit; sa surexcitation a été telle qu'il a fallu suspendre les irrigations continues. A la suite d'un lavement glycériné, elle a eu une garde-robe abondante, de couleur jaune ocre et assez fétide. En présence de son état adynamique, on lui injecte immédiatement 1 litre de sérum artificiel.

Vers 11 heures du matin, il se produit un trismus de la mâchoire et une impossibilité absolue de l'articulation des mots, les symptômes se prolongent jusqu'à 4 heures du soir; à ce moment reparaissent le délire et l'agitation; durant la nuit cependant la malade peut dormir quelques heures.

Avec le sérum du sang recueilli à la pulpe de l'index, on fait au laboratoire l'épreuve du séro-diagnostic; la réaction de Widal est positive et le diagnostic de fièvre typhoïde s'impose. Quelques gouttes de sang sont inoculées dans du bouillon peptonisé, qu'on met dans l'étuve à 37°.

22 octobre. Le sang n'a pas cultivé.

La malade est un peu moins prostrée; elle paraît reconnaître les personnes qui l'entourent. Sa langue est sèche, ses traits sont tirés. Le ventre est toujours ballonné; pas de taches rosées lenticulaires.

A 11 heures du matin, elle est de nouveau reprise de délire.

Traitement. — Des bains à 18° sont donnés toutes les 3 heures; la malade réagit bien, à chaque bain sa température s'abaisse de 2°.

23 octobre. Bien que la température vespérale se soit abaissée à 37°, le délire persiste.

Traitement. — Les bains à 18° ne seront plus donnés que toutes les 6 heures, 1 litre de sérum artificiel en injection, 1 gramme de sulfate de quinine.

24 octobre. L'état général est sensiblement le même; le pouls donne 174 pulsations à la minute : la température se maintient entre 37° et 38°.

Le ventre, ballonné, est toujours douloureux : les selles sont noirâtres et horriblement fétides; il n'existe toujours pas de taches rosées lenticulaires.

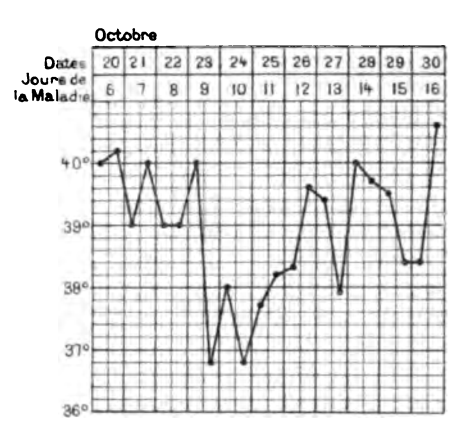
De nouveau, du sang est recueilli; la réaction de Widal est toujours

très nette; une inoculation de ce sang est faite dans du bouillon, qu'on met ensuite dans l'étuve à 37°.

25 octobre. L'état de la malade ne s'est pas modifié. Les lochies reparaissent sous la forme de glaires rosées. La respiration commence à être gênée; dans les deux poumons, aux bases, on entend des râles de congestion broncho-pulmonaire.

Le bouillon, inoculé la veille, a cultivé. L'examen extemporané, après coloration par la liqueur de Ziehl, découvre des bacilles courts, ventrus, se colorant assez mal. Le bouillon est réinoculé dans un autre milieu.

26 octobre. La dyspnée est encore plus accentuée que la veille. Les selles sont toujours noires et fétides. L'abattement est de plus en plus prononcé. La température s'est relevée, avec des oscillations très irrégulières; la malade cependant réagit toujours aux bains froids.



27 octobre. Les symptômes locaux ne se sont pas modifiés; mais l'état général est plus grave. La fièvre est plus irrégulière; la dyspnée est plus prononcée.

Depuis le début de la maladie, jamais on n'a constaté d'hypertrophie de la rate. Le foie déborde légèrement le rebord des fausses côtes.

Les cultures ont revêtu un aspect caractéristique; elles sont luxuriantes et, comme elles ne modifient pas les milieux tournesolés et lactosés, on est en droit de conclure à l'existence du bacille d'Eberth. Le bacille typhique existe donc dans le sang.

28 octobre. Même état.

29 octobre. La malade est plongée dans le coma; elle a de l'incontinence des urines et des matières fécales.

La veille, on lui a injecté 1 centimètre cube d'une solution aqueuse de bleu de méthylène à 1 p. 50 : la perméabilité rénale n'est pas touchée, car le bleu de méthylène a passé dans les urines au bout d'une demi-heure et continue à s'éliminer depuis. Pas d'albuminurie d'ailleurs.

30 octobre. Le coma est plus prononcé; la dyspnée est profonde; le pouls est petit, filiforme; le cœur a des battements très faibles, se rapprochant du rythme fœtal. La malade succombe à 6 heures du soir.

Autopsie. — Elle est pratiquée le 1er novembre, 40 heures après la mort. Le cadavre, très émacié, est déjà en voie de putréfaction.

En détachant le *plastron chondro-sternal*, au moment de désarticuler l'articulation sterno-claviculaire droite, on peut constater qu'elle est

tuméfiée d'une façon notable; son ouverture donne issue à une certaine quantité de pus jaune, épais, immédiatement recueilli dans une pipette stérile, pour être examiné ultérieurement. Les surfaces articulaires sont érodées et dépourvues de leurs cartilages d'encroûtement. Pendant la vie cependant, la malade n'avait jamais accusé de douleur dans cette région.

La *cavité thoracique* ne contient pas de liquide épanché. Les deux *poumons* sont fortement congestionnés aux bases; les ramifications bronchiques ne contiennent pas de pus; il s'agit là, en somme, d'une pneumonie lobulaire dont le microscope nous indiquera la nature; les tissus malades ne plongent pas au fond de l'eau, mais surnagent.

Le *cœur* a ses parois ventriculaires flasques, molles; mais ne présente pas d'altérations macroscopiques très nettes. Le sang distend les cavités droites; ni l'endocarde, ni l'aorte ne présentent de lésions appréciables.

Le *foie* est gros, considérablement augmenté de volume. Son bord inférieur, abaissé, garde l'empreinte des dernières côtes. Sa surface, qui présente une coloration rouge foncé, se laisse facilement déprimer par le doigt. Quand on sectionne le tissu hépatique, il se fait sous le couteau un abondant suintement de sang; la coupe présente à sa surface une teinte rouge brun; il existe donc une congestion intense du foie. La vésicule biliaire paraît normale. Un peu de pulpe hépatique, recueillie avec les précautions voulues, est inoculée dans du bouillon peptonisé.

La *rate* est à peine augmentée de volume, mais fortement congestionnée; la section transversale en fait sourdre une quantité considérable de sang noir et foncé. La pulpe splénique est colorée en brun foncé presque noir. Une inoculation en est faite dans du bouillon.

L'*estomac* ne présente pas d'altérations appréciables. Dans la *cavité péritonéale*, on trouve un peu de pus accumulé en grumeaux autour de l'*appendice iléo-cæcal*, qui est anormalement développé, en longueur surtout, car il atteint près de 8 centimètres.

L'*intestin grêle*, à travers son enveloppe mésentérique, présente sur son bord libre de fines arborisations, qui sont surtout évidentes dans la dernière portion de l'iléon, au voisinage de son abouchement dans le cæcum. L'incision de l'intestin montre à l'œil nu dans les dernières portions de l'iléon des lésions indiscutables de fièvre typhoïde : on trouve des plaques de Peyer très congestionnées et en partie ulcérées; quelques-unes présentent déjà du sphacèle, elles se voient surtout au voisinage de la valvule iléo-cæcale et au niveau de l'abouchement de l'*appendice*. Celui-ci est distendu par des matières fécales durcies. Le *gros intestin* ne présente pas d'altérations appréciables.

Les *reins* sont gros, congestionnés au niveau des deux substances, ils se décortiquent facilement. Un peu de leur pulpe est inoculée dans du bouillon peptonisé.

Les *organes génitaux* annexes ne présentent pas d'altérations. L'*utérus* est flasque; sa face interne est recouverte de détritus, notamment au niveau du point ou était inséré le placenta. Une inoculation est faite avec un peu de pulpe.

Les centres cérébro-spinaux n'offrent pas d'altérations appréciables.

Étude bactériologique des cultures faites au cours de l'autopsie. — *3 novembre.* 1° Le pus, recueilli dans l'articulation sterno-claviculaire et inoculé dans le bouillon, a cultivé. L'examen extemporané révèle l'existence de chaînettes de streptocoques et de bacilles ayant les caractères du bacille d'Eberth. Les deux micro-organismes sont en quantités à peu près égales; la suppuration paraît donc être due à une association microbienne.

2° Les inoculations, faites avec les pulpes des différents viscères, ont donné, *in vitro*, des cultures pures de bacille d'Eberth. Le foie, la rate, l'utérus, le rein contenaient donc ce microbe.

Examen histologique et bactériologique des pièces de l'autopsie. — Les divers fragments, recueillis au cours de l'autopsie, ont été fixés par l'alcool, inclus dans la paraffine et coupés au microtome à séries de Rocking. Pour la coloration des microbes, on a utilisé le procédé au tannin de Nicolle, au lieu que, pour étudier les lésions anatomiques, c'est à la double action de l'hématoxyline acide et de l'éosine qu'on a eu recours.

1° *Intestin grêle.* — A l'objectif 4 B de Reichert, en allant de la partie centrale à la périphérie, l'intestin se dessine par une couche cellulaire granuleuse, déchiquetée par places et fortement teintée par l'hématoxyline, c'est la muqueuse; et, en dehors d'elle, par une couche uniforme, colorée en rose par l'éosine, la couche musculaire, qu'entoure immédiatement la séreuse péritonéale. Dans ces diverses régions, il existe des lésions indiscutables.

Au niveau de la *muqueuse*, l'épithélium intestinal a complètement disparu; la couche glandulaire est en partie détruite et remplacée par une abondante prolifération de cellules rondes, fortement colorées par l'hématoxyline. Quelques glandes de Lieberkühne persistent, mais beaucoup d'entre elles, décapitées de leur canal excréteur, sont réduites à un cul-de-sac dans lequel les épithéliums, atteints de dégénérescence granuleuse, forment des masses indistinctes : tout autour de ces culs-de-sac, la prolifération embryonnaire est particulièrement accentuée. A la face profonde de la muqueuse, on distingue encore dans la couche lymphoïde les plaques de Peyer et les follicules clos, très augmentés de volume et distendus par des lymphocytes volumineux.

Les fibres lisses de la tunique musculaire ne paraissent pas altérées; mais dans leurs interstices se sont développées de riches traînées de cellules rondes, qui paraissent suivre la distribution des rameaux du plexus artériel d'Auerbach.

L'altération des vaisseaux est surtout évidente dans la partie du

péritoine, qui est en contact direct avec les anses intestinales malades. A ce niveau, les vaisseaux artériels sont nettement dessinés par une prolifération cellulaire, qui s'est faite à la fois à la périphérie du vaisseau et à sa partie interne, attestant l'existence indiscutable d'une endopériartérite; sur certains vaisseaux un peu plus volumineux, la tunique moyenne est frappée de dégénérescence vitreuse. Enfin toute la trame fibro-élastique du péritoine présente, surtout au voisinage de l'intestin malade, de nombreuses cellules rondes et des lymphocytes mononucléaires, dont plusieurs sont en état de perversion cellulaire.

L'objectif 8 A de Reichert nous rend compte des altérations cellulaires. Les épithéliums des glandes de Lieberkühne sont en état de dégénérescence granuleuse; les cellules rondes, qui ont envahi la couche muqueuse, sont bien des cellules embryonnaires à noyau volumineux ayant fixé fortement l'hématoxyline et à protoplasma péri-nucléaire très réduit. Les lymphocytes, au contraire, se distinguent par leur protoplasma plus volumineux et par leurs noyaux, dont les formes bizarres, en bissac, en étoile, voire en figures de karyokinèse, permettent d'affirmer une perversion morbide de ces éléments.

L'objectif à immersion permet de découvrir au sein des lymphocytes, qui distendent les éléments lymphoïdes, des amas bactériens assez nombreux, formés de bacilles allongés, ventrus, ayant les caractères du bacille typhique.

2° *Appendice iléo-cæcal.* — Des coupes sont pratiquées à la base, à la partie moyenne et à l'extrémité terminale de l'appendice, si bien que, dans ces différentes régions, on peut comparer entre elles les lésions et la distribution des bacilles d'Eberth.

Le péritoine, la tunique musculaire, la sous-muqueuse et la muqueuse sont, dans toute l'étendue de l'appendice, le siège d'altérations inflammatoires très marquées.

Dans l'enveloppe péritonéale, l'inflammation se traduit surtout par une turgescence énorme des vaisseaux sanguins déjà existants et par le développement de nombreux néo-vaisseaux, dont quelques-uns sont simplement représentés par des cellules vaso-formatrices. Autour de ces vaisseaux, anciens et nouveaux, il s'est fait une abondante prolifération de cellules embryonnaires jeunes, intensivement colorées par l'hématoxyline. La trame péritonéale elle-même est légèrement épaissie et présente, par places, des amas plus ou moins denses de lymphocytes et de cellules embryonnaires.

Les fibres-cellules de la couche musculaire ne présentent pas d'altérations propres; mais entre les faisceaux, et surtout au voisinage des vaisseaux, les cellules embryonnaires accumulées indiquent que cette couche appendiculaire a participé de l'inflammation généralisée.

La couche sous-muqueuse montre des follicules clos et des glandes de Lieberkühne, entourés de toutes parts par d'abondantes cellules embryonnaires qui ont proliféré. La muqueuse est détruite en de nom-

breux endroits, il ne reste nulle part trace de son épithélium de revêtement; elle est simplement représentée par un fin tissu granuleux. Les préparations, examinées à un fort grossissement (obj. 8 A de Reichert), montrent des lésions indiscutables portant sur les follicules clos. Les glandes de Lieberkühne ne sont pas altérées; leurs parois glandulaires, très nettes, entourent en effet des cellules épithéliales, cubiques, légèrement allongées, groupées par leur extrémité libre autour du canal excréteur central, qu'elles dessinent avec beaucoup de précision.

Dans la couche lymphoïde, au contraire, les altérations sont très accusées; elle est parsemée d'éléments cellulaires, ronds, intensivement colorés, tellement abondants que la trame conjonctive est à peine visible. Les follicules clos se distinguent par une abondance encore plus grande de cellules lymphatiques et, à leur périphérie, on trouve des amas de cellules plus petites, très fortement colorées, qui paraissent être des cellules conjonctives embryonnaires. Le centre des follicules clos est en voie de désagrégation, comme le prouvent les vides qui s'y observent. Ces lésions folliculaires rappellent absolument celles qu'on trouve dans la fièvre typhoïde à la période d'ulcération.

Les localisations microbiennes sont étudiées avec l'objectif à immersion. Dans les follicules clos, aux points où sont accumulés surtout les lymphocytes et les cellules embryonnaires, on trouve, à la périphérie, des bacilles d'Eberth réunis par groupes de 2 ou 3; ils ne sont pas très nombreux, mais leur présence n'est pas discutable.

3° *Rate*. — Examinées à l'objectif 4 B de Reichert, les préparations laissent découvrir une congestion veineuse intense; les veines, comprises dans la coupe, sont, en effet, remplies et distendues par des hématies serrées les unes contre les autres.

Les corpuscules de Malpighi présentent des altérations très prononcées. Tout autour de l'artère centrale, dans sa tunique externe, il s'est fait une prolifération embryonnaire manifeste et l'existence d'une périartérite n'est pas douteuse; la tunique moyenne offre une dégénérescence vitreuse, caractérisée par un tissu brillant et réfringent, ayant pris une teinte rose uniforme sous l'influence de l'éosine, et dans lequel il est impossible de reconnaître les éléments musculaires normaux du vaisseau; enfin la lumière de l'artère est rétrécie par de petites cellules embryonnaires, développées sur la tunique interne. L'artère malpighienne est donc atteinte de *panartérite*. Dans quelques artères, la dégénérescence de la tunique moyenne n'est pas complète et quelques éléments musculaires, ayant fixé l'hématoxyline, persistent encore.

Tout autour des corpuscules de Malpighi, le réticulum de la pulpe splénique est rempli et distendu par de nombreux éléments cellulaires ayant fixé intensivement l'hématoxyline. Avec l'objectif 8 A de Reichert, on constate que ces éléments cellulaires ne sont pas autres que des lymphocytes mononucléaires, dont les noyaux volumineux sont, pour la plupart, en état de perversion cellulaire. A mesure qu'on s'éloigne

des corpuscules de Malpighi, les lymphocytes deviennent de moins en moins nombreux et la trame réticulaire de la rate apparaît plus nette.

Autour des veines, distendues par les épanchements hématiques, il s'est fait dans la tunique externe une prolifération embryonnaire, moins intense cependant que dans le péri-artère.

Les préparations, examinées avec l'immersion, montrent très nettement de nombreux bacilles d'Eberth, surtout au sein des éléments lymphocytiques, qui sont accumulés autour des corpuscules de Malpighi.

4° *Foie.* — L'objectif 4 B de Reichert découvre dans le foie des altérations très prononcées. La plupart des cellules hépatiques, surtout au voisinage des zones portes, présentent de larges vacuoles, où l'acide osmique ne met pas de graisse en évidence. Quelques groupes cellulaires, qui n'ont pas subi cette dégénération, sont néanmoins atteints de dégénérescence granuleuse. Les espaces portes sont le siège d'une prolifération cellulaire abondante; enfin, les ramifications de l'artère hépatique sont frappées d'endo-périartérite.

L'objectif 8 A de Reichert confirme ces données histologiques et permet de se rendre un compte encore plus exact de l'altération des cellules hépatiques. Leur protoplasma présente, non seulement des vacuoles, mais un état fragmentaire très accentué, si bien que de nombreuses cellules sont réduites à des tractus protoplasmiques.

Les noyaux cellulaires sont presque tous gonflés, quelques-uns sont déjà en voie de désagrégation. En certains points, les altérations forment de petits foyers, frappés de nécrose de coagulation, où il n'existe plus trace de structure cellulaire. Dans ces foyers, l'objectif à immersion découvre des bacilles typhiques.

5° *Rein.* — A l'objectif 4 B de Reichert, les glomérules apparaissent très nets, avec une surcharge nucléaire de leurs anses artérielles. Dans l'espace périglomérulaire on voit quelques noyaux, intensivement colorés par l'hématoxyline.

Les tubes contournés se dessinent teintés en masse par l'éosine; leurs parois sont très précises et sur leur face interne se détachent des cellules fortement colorées par l'hématoxyline.

Dans les anses descendantes de Henle, les épithéliums sont plus altérés, déchiquetés à leur partie centrale et limitent une lumière irrégulière. Dans les anses ascendantes, les tubes sont comblés par des épithéliums rappelant ceux des tubes contournés; les parois tubulaires sont dessinées par de grosses travées de cellules rondes.

Plusieurs artères, comprises dans le champ microscopique, présentent un épaississement de leurs tuniques et une prolifération embryonnaire qui permet d'affirmer l'endo-périartérite.

L'objectif 8 A de Reichert rend compte des détails histologiques. Dans les glomérules, les anses sont recouvertes et masquées par une abondante prolifération de cellules, dont on distingue très nettement les

noyaux clairs et un peu plus foncés vers la périphérie ; ces noyaux, qui semblent appartenir à des cellules endothéliales, sont vraisemblablement dus à une prolifération irritative des endothéliums périglomérulaires. L'hypertrophie du glomérule est de nature congestive.

Les tubes contournés sont distendus par des épithéliums gonflés, atteints de dégénérescence granuleuse. A la périphérie, se voient nettement la paroi tubulaire et, près d'elle, les noyaux des épithéliums, vésiculeux et bien colorés par l'hématoxyline, au centre, les épithéliums se confondent par leurs extrémités, ne peuvent plus être différenciés et forment un magma granuleux obstruant complètement la lumière des tubes.

Dans le tissu conjonctif du labyrinthe sont des lymphocytes et des cellules embryonnaires, qui distendent les fines trabécules conjonctives. Tous les tubes urinifères, mais plus spécialement les anses ascendantes de Henle, ont leurs épithéliums en état de dégénérescence granuleuse.

Les artères, comprises dans la trame conjonctive, sont manifestement atteintes d'endopériartérite.

A l'immersion, les épithéliums des tubes contournés apparaissent tout à fait disloqués et désagrégés à leur partie centrale ; ils contiennent quelques bacilles d'Eberth ; mais ceux-ci sont surtout nombreux dans les espaces conjonctifs du labyrinthe, où ils forment par places des agglomérations zoogléiques.

6° *Utérus.* — Les fibres musculaires ne paraissent pas avoir été altérées ; mais les glandes utérines sont limitées par une hyperplasie conjonctive cellulaire très intense. Dans les fentes lymphatiques, entre les interstices des fibres musculaires, les cellules embryonnaires, également très nombreuses, sont mélangées à des lymphocytes polynucléaires.

Les artères hélicines se distinguent très nettement, presque toutes contiennent des coagula, mais surtout elles sont atteintes d'une endo-périartérite manifeste, facilement reconnaissable à la prolifération cellulaire de la tunique interne et de la tunique externe. Dans les veines, il existe également des traces indiscutables d'irritation ; les fibres musculaires sont étouffées par les cellules embryonnaires et, de plus, celles-ci forment de petits prolongements dans la lumière des vaisseaux dont l'endothélium a disparu.

La présence des bacilles n'est pas discutable. Dans les préparations, avec l'objectif à immersion, il est facile de reconnaître de nombreux bacilles, les uns longs, les autres courts et ventrus qui, en raison des résultats positifs donnés par les cultures, doivent être considérés comme des bacilles d'Eberth. Ils se rencontrent dans les lacunes lymphatiques intermusculaires et dans les vaisseaux sanguins.

Les lymphatiques se reconnaissent facilement à l'absence de paroi propre et à l'abondance des lymphocytes polynucléaires. Les bacilles typhiques sont disposés en amas contre les cellules lymphatiques, des limites desquelles ils se distinguent par une coloration extrêmement

foncée. Quelques lymphocytes contiennent des bacilles à leur intérieur.

Dans les vaisseaux sanguins, les micro-organismes sont disposés le long des parois vasculaires, au sein des globules sanguins.

7° *Myocarde.* — Les fibres myocardiaques ont conservé leurs caractères normaux : mais dans les espaces conjonctifs, il existe une prolifération embryonnaire très accusée et les artérioles sont frappées de dégénérescence endo-périartérique. Dans les espaces conjonctifs, au sein des cellules lymphatiques, l'immersion fait découvrir quelques bacilles d'Eberth.

8° *Poumons.* — Dans le champ d'une même préparation, le plus grand nombre des lobules est frappé de pneumonie lobulaire. Les bronches sont relativement peu altérées, mais les capillaires sont dilatés, leurs parois présentent une multiplication des cellules endothéliales; l'épithélium pulmonaire est détruit et, au centre des lobules, il existe un réseau fibrineux, enserrant des débris nucléaires et épithéliaux, avec quelques globules sanguins et des lymphocytes. Au niveau du pédicule, l'artère bronchique, comme les artères des autres viscères, est frappée d'endo-périartérite.

Avec l'objectif à immersion, on distingue facilement, au voisinage des capillaires dilatés, de nombreux bacilles d'Eberth bien caractérisés.

Dans ces deux cas, observés à 10 mois de distance, un premier fait se dégage nettement; c'est la présence du bacille d'Eberth dans le sang. Il s'agit là, en somme, d'un fait rare, car les fièvres typhoïdes, avec bacille typhique dans le sang, se comptent facilement. En 1899, M. Deléarde[1] en a rapporté une observation très nette en dehors de la grossesse, les cas de M. Roux[2] ont été observés dans les mêmes conditions. C'est qu'en effet le bacille d'Eberth, comme l'a écrit M. Gasser[3], vit exceptionnellement dans le sang et chemine surtout par les voies lymphatiques. Dans mes deux faits, l'infection sanguine était d'autant plus certaine, qu'il a suffi de cultiver 2 ou 3 gouttes de sang, recueilli à la pulpe de l'index, pour obtenir des cultures pures et très luxuriantes. Le microbe s'était donc répandu dans le système capillaire, d'ailleurs sa présence n'a-t-elle pas été constatée dans la plupart des viscères?

Malgré que la réaction de Widal ait été positive, l'évolution clinique de ces deux fièvres typhoïdes a été bien irré-

1. *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 18 mai 1899.
2. *Traité de pathologie générale.*
3. Bibliothèque Charcot-Debove.

gulière. Les deux courbes thermiques ne rappellent en rien celles qu'on observe dans les dothiénentéries classiques : il est impossible d'y retrouver les trois stades habituels, bien au contraire, on constate des oscillations irrégulières, variables d'un jour à l'autre, surtout dans l'observation II, où l'infection typhique a été pure, puisque même dans le poumon les bacilles d'Eberth ont été mis en évidence seuls.

Deux symptômes importants ont également fait défaut : les *taches rosées lenticulaires* et la *mégalosplénie*. L'absence de cette dernière mérite surtout d'être signalée, car elle constitue par son existence un des symptômes importants de la fièvre typhoïde régulière. C'est vraisemblablement en raison de l'infection intense que la rate a manqué à son rôle de défense, qu'a bien fait ressortir dans sa thèse M. F. Bezançon[1].

Les deux malades enfin ont bien présenté les allures cliniques d'une véritable septicémie, qui a expliqué les hésitations de M. Ribémont-Dessaigne et les interventions utérines de son chef de clinique, M. Rudaux.

Si la clinique plaide en faveur de la nature septicémique de ces deux infections eberthiennes, les recherches anatomiques et bactériologiques ne permettent pas de la mettre en doute. Le bacille typhique a été retrouvé dans les viscères d'une manière indiscutable. D'ailleurs s'il a produit des lésions directes par sa présence, c'est à ses produits toxiques qu'on doit surtout attribuer les dégénérescences artérielles multiples qu'a révélées l'examen histologique. Enfin il avait dans les deux cas acquis une virulence extrême, puisqu'il a été nettement pyogène.

Je ne crois pas cependant que, chez ces deux malades, l'infection sanguine ait été primitive. La chose est au moins douteuse pour l'observation I; des signes d'état gastrique paraissent avoir précédé l'avortement, et il est permis de croire qu'une fièvre typhoïde en évolution a été sa cause provocatrice. Le doute n'est pas permis à la lecture de l'observation II : une première fois le séro-diagnostic a établi le diagnostic de fièvre typhoïde et le sang était stérile; c'est

1. *Thèse* de Paris, 1895.

seulement après quelques jours que son infection a été réalisée et démontrée par les cultures.

De ces faits il est logique de conclure que dans les deux cas, l'infection sanguine par le bacille d'Eberth s'est produite secondairement et c'est son mécanisme que je vais m'efforcer de préciser. Chez mes deux malades, comme c'est la règle, je ne doute pas que le bacille d'Eberth ait primitivement séjourné dans le système lymphatique, pour faire ensuite son irruption dans le torrent circulatoire. La communication des deux circulations se fait certainement alors, après l'accouchement, par la plaie utérine qui ouvre largement le système sanguin, avec le décollement du placenta. L'examen de l'utérus a démontré, surtout dans l'observation II, la présence du bacille d'Eberth dans les lymphatiques et dans les vaisseaux sanguins; il permet donc de conclure dans le sens que j'admettais il y a un instant.

Mais d'autres circonstances contribuent à assombrir le pronostic de telles infections chez les accouchées. L'accouchement crée une diminution considérable de la résistance organique, comme je l'écrivais récemment dans la *Médecine moderne*[1] et comme le prouvent les recherches expérimentales de M. Charrin[2] et de ses collaborateurs, MM. Guillemonat[3] et Levaditi[4]. Les humeurs, les tissus offrent alors au bacille d'Eberth de merveilleux terrains de culture qui lui permettent d'exalter sa virulence et qui rendent ses attaques presque fatalement mortelles.

C'est pourquoi je me crois autorisé à conclure que, chez les femmes récemment accouchées, en puissance de fièvre typhoïde, l'accouchement crée par la plaie utérine une porte d'entrée par laquelle le bacille d'Eberth peut pénétrer dans le torrent circulatoire, donnant alors naissance à une variété clinique qu'on peut désigner par le nom de *forme septicémique de la fièvre typhoïde chez les femmes récemment accouchées*.

1. De Grandmaison, *Méd. mod.*, 11 oct. 1899 et 13 nov. 1899.
2. Charrin, *Académie des sciences*, 1899.
3. Charrin et Guillemonat, *Journ. de phys. et pathol. gén.*, 3 mai 1899.
4. Charrin, Guillemonat et Levaditi, *Soc. de biol.*, 3 juin 1899.

IV

ACTION DU SALICYLATE DE SOUDE SUR LA NUTRITION ET EN PARTICULIER SUR LA SÉCRÉTION BILIAIRE

Par le Dr **Henri MOREIGNE**

Les quelques recherches, qui ont été entreprises dans le but de déterminer l'action du salicylate de soude sur la nutrition dans l'état normal, ne portent que sur un nombre restreint de matériaux de désassimilation et n'ont pas été faites, pour la plupart, avec toutes les garanties désirables. Parmi les objections auxquelles elles donnent lieu, l'*irrégularité* dans le régime alimentaire est incontestablement la plus importante et celle qui mérite le plus de fixer l'attention.

Dans les recherches de cette nature, il importe, en effet, de placer le sujet dans les mêmes conditions pendant toute la durée de l'expérience et d'attendre, avant de recueillir les produits sur lesquels doivent porter les analyses, que l'*équilibre nutritif* correspondant au régime suivi soit parfaitement établi.

On ne s'est généralement pas suffisamment préoccupé de toutes ces mesures de précaution et c'est à cela, sans aucun doute, qu'il faut attribuer les divergences et les contradictions même qui se sont manifestées dans les résultats obtenus par divers auteurs.

Nous ne sommes pas sans savoir qu'il existe quelques travaux provenant d'expériences faites sur des sujets soumis au régime de l'hôpital. Mais, si la ration alimentaire de l'hôpital est relativement uniforme au point de vue théorique, en réalité, il est impossible que la quantité d'aliments distribuée chaque jour et à chaque individu soit absolument identique. En admettant même que la quantité ne change pas et que le sujet soit dans un état normal — ce qui est peut-être excessif quand il s'agit d'un hôpital — les aliments

changent et nous savons que la valeur digestive et d'absorption est variable avec l'aliment lui-même. En d'autres termes, un régime uniforme, dans le sens physiologique du mot, n'est guère possible dans les conditions ordinaires où se trouvent les hospitalisés.

Il est bien évident que dans les expériences de longue durée, l'inconvénient que nous signalons se trouve très atténué ; mais, en ce qui concerne le salicylate de soude, en particulier, on ne peut songer à en continuer l'usage pendant longtemps sans inconvénient. — Dans le but de nous mettre à l'abri de toutes ces objections et pour plus de garanties, nous avons cru devoir expérimenter sur nous-même. C'est, en définitive, le *seul mode d'expérimentation sur lequel on soit réellement en droit de compter.*

Le régime alimentaire que nous avons suivi était simple et permettait de s'y astreindre assez facilement. Voici, pour la première expérience, en quoi il consistait : Le matin, à 7 h. 1/2, une tasse de thé avec un peu de lait (toujours la même quantité). A midi et le soir à 7 heures, deux repas absolument identiques, comprenant chacun : pain 150 grammes ; filet de bœuf grillé 100 grammes ; poulet rôti 75 grammes ; pommes de terre en purée, haricots verts au beurre et compote de pommes (la même quantité de chaque chose à chaque repas) ; vin rouge additionné de son volume d'eau 1/2 litre.

L'exercice corporel a été le même, autant que possible, pendant la durée des expériences qui sont au nombre de deux et dont l'une remonte à plus de deux ans. Les fonctions intestinales se sont produites normalement et régulièrement dans la première : une selle par jour avant et pendant l'action du salicylate de soude ; dans la deuxième, cette même régularité ne s'observe pas et constitue un petit inconvénient dont nous devrons tenir compte.

Nous avons examiné les urines de 24 heures *avant* et *pendant* l'action du salicylate de soude ; nous n'avons commencé à les recueillir que lorsque l'*équilibre nutritif était établi*, c'est-à-dire, à partir du troisième jour du régime, et elles l'ont été le matin, de 8 h. 1/2 à 8 h. 1/2 le lendemain.

Nous avons apporté le plus grand soin et nous avons employé les méthodes les plus précises dans le dosage des divers éléments[1]. La dose de salicylate absorbée a été de 5 grammes à 5 gr. 1/2, suivant l'expérience, prise en 4 fois dans la journée.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

I. — Le tableau suivant donne les résultats obtenus dans la première expérience. Un certain nombre d'éléments, tels que l'acide urique, l'acidité, les matières fixes... n'ont pas été dosés ; la deuxième expérience nous permettra de nous rendre compte des modifications qu'ils subissent.

II. — L'examen des caractères physiques de ces urines nous montre que, sous l'influence du salicylate de soude, le volume a légèrement diminué (de 6,9 p. 100), que la couleur est plus foncée et qu'il s'est formé un dépôt assez abondant, constitué presque exclusivement de cristaux très nets d'acide urique affectant diverses formes. Il n'est pas besoin d'ajouter que les réactifs chimiques nous permettent de déceler, dans l'urine n° 2, la présence de l'acide salicylique dont l'élimination, pour être complète, peut exiger 48 heures.

Parmi les éléments dosés, nous remarquons que l'azote de l'urée et l'azote total n'ont pas subi de variations très appréciables : l'azote de l'urée a simplement diminué de 16 gr. 094 — 15 gr. 900 = 0 gr. 194 et l'azote total n'a augmenté que de 17 gr. 870 — 17 gr. 613 = 0 gr. 257 ; comme conséquence, le rapport azoturique a diminué de 91,4 — 88,9 = 2,5 p. 100. Le soufre complètement oxydé, représenté par les sulfates et les phénols-sulfates, n'a pas varié du tout, tandis que le soufre total et le soufre incomplètement oxydé ont augmenté en valeur absolue, ce dernier surtout; il en est de même du rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total. L'acide phosphorique s'est accru très nettement en valeur absolue et son rapport à l'azote total a été lui-même augmenté. Enfin, il convient

1. Nous ne pouvons décrire ni discuter ici ces méthodes; nous renvoyons à nos travaux antérieurs.

également de signaler l'augmentation du rapport du soufre total à l'azoté total.

Les modifications subies par les divers éléments urinaires sous l'influence du salicylate de soude étant signalées, cherchons à en établir l'origine et la cause véritable. Cet examen nous permettra de déterminer et de préciser certains points de l'action physiologique de ce corps sur l'organisme normal.

	URINE N° 1 (avant le salicylate de soude).	URINE N° 2 (pendant le salicylate de soude).
CARACTÈRES GÉNÉRAUX :		
Volume	945 cent. cubes.	880 cent. cubes.
Réaction	Acide au tournesol.	Acide au tournesol.
Couleur	Jaune assez foncé.	Jaune plus foncé que la précédente.
Dépôt	0	Dépôt assez abondant peu de temps après l'émission, constitué principalement de *cristaux d'acide urique de formes variées.*
ÉLÉMENTS DOSÉS :		
Azote total	17gr,613	17gr,870
Azote de l'urée	16gr,094	15gr,900
Urée	34gr,487	34gr,071
Rapport azoturique (p. 100 d'azote total)	91,4	88,9
Soufre total exprimé en SO^3 anhyd.	2gr,978	3gr,163
— — en soufre	1gr,191	1gr,265
Acide sulfurique total (des sulfates et phénol-sulfates) exprimé en SO^3 anhydre	2gr,662	2gr,660
Acide sulfurique total (des sulfates et phénol-sulfates) exprimé en soufre	1gr,065	1gr,064
Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3	0gr,316	0gr,5
Soufre incomplètement oxydé exprimé en soufre	0gr,126	0gr,2
Rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total)	10,6	15,9
Rapport du soufre total à l'azote total (p. 100 d'azote total)	6,7	7,0
Acide phosphoriq. exprimé en P^2O^5 anhydre	2gr,359	2gr,510
Rapport de l'acide phosphorique anhydre à l'azote total (p. 100 d'azote total)	13,4	14,0

III. — Tout d'abord, à quoi peut bien tenir cette légère variation dans la valeur de l'azote de l'urée et de l'azote total et, par suite, du rapport azoturique? variation dont l'amplitude est si faible, que l'on pourrait, au premier examen, la considérer comme négligeable, si l'exposé des faits suivants ne nous permettait pas de nous rendre compte de son existence réelle et de la cause qui lui donne naissance :

On sait que l'acide salicylique $C^7H^7O^6$, en traversant l'économie, se transforme, partiellement tout au moins, en acide salicylurique $C^9H^9AzO^4$, par combinaison avec le glycocolle $C^2H^5AzO^2$ constamment en puissance de formation dans l'organisme tout entier et en particulier dans le foie :

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix}CO^2H\\OH\end{matrix}\right. + CO^2H-CH^2-AzH^2 = C^6H^4\left\langle\begin{matrix}CO.AzH-CH^2-CO^2H\\OH\end{matrix}\right. + H^2O.$$

Cet acide salicylurique viendra, par son azote, augmenter l'azote total urinaire et diminuera d'autant l'azote de l'urée car on sait que le glycocolle, en traversant l'économie, se transforme en urée.

Or, dans cette combinaison, une molécule ou 138 d'acide salicylique se combine à une molécule de glycocolle contenant 14 d'azote. En admettant que 2 grammes (c'est à peu près la proportion correspondant à la réalité) d'acide salicylique, sur la quantité absorbée, soient transformés en acide salicylurique, l'azote ainsi combiné et qui, sans cette circonstance, serait passé à l'état d'urée, est égal à : $\frac{14 \times 2}{138}$ $= 0$ gr. 202.

En augmentant de 0 gr. 202 l'azote de l'urée de l'urine n° 2, on aura 15 gr. 900 + 0 gr. 202 = 16 gr. 102 d'azote uréique. Cette quantité d'azote uréique nous donnerait déjà un rapport azoturique égal à 90,1.

Ce n'est pas tout; nous démontrerons plus loin que, par suite d'une élimination plus grande de principes sulfurés azotés sous l'influence du salicylate de soude, une certaine quantité d'azote (quelques centigrammes), qu'il est facile d'évaluer approximativement, est venue s'ajouter à l'azote total et a contribué de la sorte à abaisser le rapport azo-

turique[1]. En retranchant cet azote de l'azote total et en tenant compte de la diminution de l'azote de l'urée due aux actions chimiques intra-organiques dont il a été question un peu plus haut, on arrive à obtenir un rapport azoturique très sensiblement égal à 91, c'est-à-dire, le même, physiologiquement parlant, que celui fourni par l'urine n° 1.

Il nous est donc permis de dire, en faisant intervenir ces diverses actions, que l'azote total qui mesure la désassimilation azotée *dans son ensemble*, ainsi que l'azote de l'urée qui représente particulièrement le *degré de perfection* de cette désassimilation, doivent être considérés comme n'ayant pas sensiblement varié.

IV. — Si nous considérons maintenant les différentes formes de soufre éliminées, deux faits importants attirent immédiatement l'attention : d'un côté l'*invariabilité* du soufre complètement oxydé avant et pendant l'action du salicylate de soude, d'autre part, l'*augmentation* relativement considérable, dans l'urine n° 2, du soufre total, du soufre incomplètement oxydé et du rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total. Mais, du moment que l'acide sulfurique n'a pas varié, il est bien évident que l'augmentation du soufre total et du rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total doit être *attribuée à l'augmentation du soufre incomplètement oxydé.*

Comment donc interpréter les faits très curieux que nous venons de signaler? D'où peut donc provenir, en un mot, cette augmentation du soufre incomplètement oxydé et, par suite, du soufre total? Faut-il voir une désassimilation plus active des matières azotées de l'organisme? La chose ne paraît pas possible, car il devrait y avoir, dans ces conditions, *parallélisme* entre l'élimination de l'azote total et du soufre total, ce qui n'est pas : l'azote total, en effet, a très peu varié et le rapport du soufre total à l'azote total a augmenté.

1. On pourrait encore ajouter à l'azote total quelques centigrammes d'azote provenant de l'augmentation de l'acide urique. On sait, en effet, que l'acide urique est un facteur dont les variations n'ont qu'une influence lointaine sur la quantité d'urée éliminée. On en a la preuve dans nos expériences où l'on voit l'acide urique augmenter sans que l'urée soit modifiée.

Doit-on penser à un écart dans le régime alimentaire et admettre — bien que nous ayons suivi très scrupuleusement le régime que nous nous étions imposé — que la quantité de matières azotées absorbée le jour de la prise du salicylate de soude était plus grande que celle absorbée la veille? Cette hypothèse, comme la précédente et pour la même raison, doit être écartée.

Nous pourrions encore établir l'invraisemblance de cette hypothèse de la façon suivante : le soufre complètement oxydé SO^3 n'ayant pas varié, la différence entre le soufre total *avant* et le soufre total *pendant* l'action du salicylate de soude est la même, ainsi que nous l'avons dit, que celle qui existe entre les soufres incomplètement oxydés; cette différence en plus, qui est ici de 0 gr. 201 — 0 gr. 126 = 0 gr. 075, exigerait, si l'on admettait qu'elle fût due à la désintégration directe des matières protéiques de l'organisme, qu'il y eût une élimination correspondante d'azote. Or, on sait que dans les matières albuminoïdes 16,5 d'azote correspondent, en moyenne, à 1,25 de soufre; par conséquent, à une élimination supplémentaire de 0 gr. 075 de soufre devrait correspondre une quantité d'azote en plus égale, approximativement, à : $\frac{16,5 \times 0,075}{1,25} = 1$ gramme.

Si nous faisons la remarque que 1 gramme d'azote correspond à 25 ou 30 grammes de viande maigre (la viande de bœuf contenant 75 à 80 p. 100 d'eau), il faut admettre, pour satisfaire notre hypothèse, que nous nous sommes trompé considérablement sur la quantité de viande ingérée ou que nous avons commis une erreur de 1 gramme dans le dosage de l'azote total, ce qui n'est pas admissible, vu le soin avec lequel nous avons suivi notre régime et fait nos analyses.

Mais alors, quelle est donc l'origine de cet excédent de soufre incomplètement oxydé de l'urine n° 2 ? Il n'est pas douteux qu'il est *d'origine hépatique* et qu'il doit être attribué à une *suractivité de la fonction biliaire*, sous l'influence du salicylate de soude.

Quels sont, en effet, dans l'organisme normal, les corps

azotés et sulfurés, riches en soufre et suffisamment pauvres en azote, qui nous permettent d'expliquer cet accroissement considérable de souffre incomplètement oxydé (et, par suite, de soufre total), sans entraîner en même temps une augmentation proportionnelle d'azote, comme cela aurait lieu avec les matières protéiques? Nous ne voyons guère que les corps sulfurés d'origine hépatique, c'est-à-dire, la taurine ou ses dérivés. La taurine contient, en effet 25,6 p. 100 de son poids de soufre et 11,2 p. 100 d'azote, l'acide taurocarbamique renferme 19,05 p. 100 de soufre et 8,9 p. 100 d'azote, alors que dans les matières protéiques on ne trouve en moyenne que 1,25 p. 100 de soufre pour 16 à 16,5 p. 100 d'azote, soit environ 20 fois plus de soufre, à poids égal, que les matières albuminoïdes.

Nous sommes conduit à cette conclusion par voie indirecte, il est vrai, c'est-à-dire par exclusion; mais divers arguments, dont quelques-uns *tirés directement de l'expérimentation physiologique*, vont nous permettre de justifier notre assertion.

Faisons remarquer tout d'abord, et c'est là un point fondamental, que la bile n'est pas comme l'urine un produit d'excrétion reflétant toutes les oscillations qui se produisent dans l'alimentation et dans les mutations de matières. Les expériences de Spiro [1] et Kunkel [2] faites sur des chiens le prouvent nettement: ces deux physiologistes ont montré que la production des acides biliaires est assez indépendante des phénomènes de désassimilation des albuminoïdes et que, par exemple, lorsque la proportion d'albumine ingérée par l'animal était portée de 1 à 8, la quantité d'azote et de soufre éliminée par la bile variait à peine du simple au double. Dans les urines, au contraire, la quantité d'azote et de soufre éliminée s'adaptait très rapidement aux variations alimentaires.

On sait, d'autre part, que les acides biliaires décomposés dans l'intestin ne sont pas perdus pour l'organisme ; les éléments en sont repris en très grande partie et ramenés au foie (circulation entéro-hépatique), les acides amidés (tau-

1. Spiro, *Maly's Jahresb.*, 6, 192.
2. Kunkel, *Maly's Jahresb.*, 10, 328.

rine et glycocolle) presque totalement; une partie sert de nouveau à la formation de la bile, ce qui reste est utilisé d'une autre façon par l'économie: le glycocolle donne de l'urée et la taurine est éliminée par les urines, soit sous forme de taurine $C^2 H^7 AzSO^3$, soit sous forme d'acide taurocarbamique $C^3 H^8 Az^2 SO^4$ (qui est le résultat de la combinaison de la taurine avec l'acide carbamique $CO \langle {AzH^2 \atop OH}$ moins les éléments de l'eau); d'après Salkowski, en effet, la taurine et son dérivé résisteraient aux agents d'oxydation dans leur passage à travers l'économie.

Ceci dit, supposons pour un instant que, sous l'influence du salicylate de soude, la fonction biliaire soit exaltée et que, par conséquent, la bile se forme et soit éliminée en plus grande quantité; il en résultera nécessairement un accroissement dans la quantité de taurine résorbée par l'intestin, et la proportion de ce corps ou de son dérivé qui passera dans la circulation générale, pour être ensuite éliminée par les urines, sera elle-même augmentée. Ce passage dans l'urine d'une plus grande quantité de taurine aura donc pour conséquence une augmentation notable de soufre incomplètement oxydé, relativement à un apport très faible en azote. C'est justement ce qui se passe dans notre expérience. Nous avons fait remarquer, en effet, que dans l'urine n° 2, SO^3 n'a pas varié, que le soufre total a augmenté (par le fait seul de l'accroissement du soufre incomplètement oxydé), alors que l'azote total n'a subi qu'une légère variation facile à expliquer par les actions intra-organiques que nous avons signalées plus haut. Nous sommes donc autorisé à admettre que cet excédent relativement considérable de soufre incomplètement oxydé est bien *d'origine hépatique* [1] et qu'il ne peut provenir d'une désassimilation régulière des matières albu-

1. Pour essayer d'apporter une preuve directe en faveur de l'origine hépatique de l'excédent de soufre incomplètement oxydé de l'urine n° 2, nous aurions pu doser le soufre difficilement oxydable de nos urines, comme l'a indiqué le professeur Lépine (de Lyon) (*Revue de médecine, 1881*). Nous y avons pensé; mais, ainsi que le dit M. Lépine lui-même, si le soufre d'origine biliaire est toujours difficilement oxydable, la réciproque n'est pas nécessairement vraie : on peut trouver dans l'urine du soufre difficilement oxydable sans qu'il provienne toujours de la taurine ou de ses dérivés.

minoïdes dont le résultat serait d'augmenter l'azote total et le soufre *proportionnellement* à la teneur en azote et en soufre de ces matières.

Des faits d'un autre ordre viennent encore à l'appui de nos déductions : Nous savons que beaucoup de physiologistes sont d'accord pour attribuer au salicylate de soude des propriétés cholagogues ; s'il s'est produit des divergences sur ce point, il faut en chercher la cause dans les résultats parfois contradictoires obtenus par les divers expérimentateurs qui se sont occupés de la question. Ils ont procédé à la mesure de l'action cholagogue en récoltant la bile d'une façon défectueuse et aussi par des procédés différents, tantôt en établissant (chez le chien) une fistule biliaire temporaire, tantôt une fistule permanente. Mais de toutes façons, les fistules biliaires — *par le fait de l'écoulement de la bile au dehors et, par conséquent, de la suppression de la circulation entéro-hépatique* — apportent des conditions physiologiques complètement *nouvelles et anormales* chez l'animal en expérience, conditions qui ont nécessairement une *influence* sur la quantité de bile sécrétée. Cette bile, en effet, une fois sécrétée et éliminée au dehors, ne pouvant plus participer à une nouvelle sécrétion, les matériaux solides qu'elle contient doivent, logiquement, subir une diminution en valeur absolue.

Quoi qu'il en soit, malgré les conditions expérimentales défectueuses, les indications fournies ont une certaine importance, sinon au point de vue d'une mesure absolue de l'action, tout au moins pour la détermination du sens de cette action.

C'est en opérant de la sorte qu'un certain nombre d'expérimentateurs, dont les noms sont bien connus, — tels que Stadelmann[1], Doyon et Dufour[2], pour ne citer que les travaux les plus récents, — ont remarqué que, sous l'influence du salicylate de soude, la partie aqueuse de la bile s'accroît considérablement, alors que les matériaux solides restent à peu près stationnaires. Les observations que nous avons

1. STADELMANN, *Berliner klin. Wochenschrift*, 1896, nos 9 et 10.
2. DOYON et DUFOUR, *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1897, p. 562.

faites précédemment sur la circulation entéro-hépatique donnent une explication facile de la non-augmentation des matériaux solides, dans les expériences que nous venons de rappeler.

Pour expliquer l'accroissement du soufre incomplètement oxydé en valeur absolue et de son rapport au soufre total, on aurait pu songer à faire intervenir, ainsi que l'ont fait la plupart des auteurs, son action antiseptique (très peu prononcée d'ailleurs) et admettre que ce sel agit en diminuant les oxydations intra-organiques et en ralentissant les mutations de matières. On a dit, en effet : « Le salicylate de soude abaisse l'activité du protoplasma en diminuant son avidité pour l'oxygène ; il *ralentit les processus organiques de formation et de régression.* »

Cette hypothèse ne résiste pas à la discussion. Pour qu'il en fût ainsi, pour admettre, en un mot, une action retardante aussi bien sur les ferments oxydants qu'hydrolysants, il faudrait que les faits répondissent à l'hypothèse ; il faudrait que le soufre complètement oxydé (SO^3 des sulfates et phénol-sulfates), qui est certainement le meilleur facteur urinaire donnant la mesure des oxydations intra-organiques, fût diminué en valeur absolue (il importe ici de ne pas oublier que le sujet d'expérience est soumis à un régime rigoureusement uniforme). *Comme il reste invariable, il ne peut y avoir de diminution dans les oxydations;* force nous est donc de chercher autre part la cause qui fait augmenter le soufre incomplètement oxydé. Nous l'avons indiquée plus haut.

On ne peut pas dire, d'autre part, que les phénomènes d'hydrolyse aient changé : l'azote de l'urée et le rapport azoturique, que l'on peut considérer comme leur servant de mesure, ne sont pas ou presque pas modifiés, déduction faite, bien entendu, des variations dues aux actions spéciales que nous avons signalées.

On ne peut pas non plus prendre pour argument en faveur d'une action retardante la quantité d'acide phosphorique éliminée, puisque cette quantité est augmentée non seulement en valeur relative, par rapport à l'azote total, mais aussi en valeur absolue. — Lorsque nous aurons exposé les

résultats de la deuxième expérience, nous chercherons à expliquer cette double augmentation.

En résumé, nous sommes amené, par un examen approfondi des modifications subies par quelques éléments, c'est-à-dire, avec le *seul concours de la chimie urinaire*, à cette conclusion : *que le salicylate de soude agit sur le foie en activant la sécrétion biliaire*[1] *et qu'il n'exerce pas d'action retardante sur les oxydations intra-organiques* (du moins, administré aux doses ordinaires).

Nous arrivons ainsi à établir d'une façon nette et simple l'action de ce sel sur la sécrétion biliaire[2], — action sur laquelle les auteurs ont émis des opinions diverses et souvent opposées, par ce fait même que, dans leurs recherches, ils se sont placés dans des conditions physiologiques défectueuses.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

Cette deuxième expérience a été conduite comme la première. Le régime suivi étant un peu plus riche en matières protéiques, il va de soi que les principes urinaires qui en dérivent soient éliminés en plus grande quantité.

Nous l'avons instituée dans le but évident qu'elle serve de contrôle à la première[2], mais nous tenions aussi à diriger

1. Au moment où nous corrigeons les épreuves de ce travail, nous apprenons qu'un auteur américain, William Bain (*Journ. of anat. and physiol.*), a constaté récemment, sur un homme de 49 ans, porteur d'une fistule biliaire permanente, après une opération chirurgicale, que le salicylate de soude (et quelques autres produits) augmentent la quantité de bile et la proportion dans celle-ci des éléments solides.

C'est là une confirmation directe des résultats auxquels nous sommes arrivé par les seuls moyens dont dispose la chimie physiologique. — Nous profitons de l'occasion pour faire ressortir une fois de plus toute l'importance que l'on devrait attacher à la *Chimie urinaire* qui, quand elle est bien comprise, — mais dans ce cas seulement, — peut rendre de précieux services dans l'étude de nombreuses questions.

2. Il nous aurait été difficile, en raison des nombreuses précautions que réclame un régime alimentaire rigoureusement uniforme, de procéder à plus de deux expériences, chacune d'elles exigeant environ une semaine de régime. — Mais les expériences faites dans de semblables conditions comportent un degré de précision que l'on ne peut rencontrer dans les expériences ordinaires où le nombre seul permet, parfois, de dégager le véritable sens de l'action.

nos investigations vers d'autres éléments sur lesquels la première étude n'avait pas porté, tels que l'acidité, l'acide urique, les matières fixes, le rapport de l'urée aux matières fixes, l'azote ammoniacal, etc.

Les fonctions intestinales, dans cette expérience, ne se sont pas produites aussi régulièrement que dans la première : il y a eu, le jour de la prise de salicylate, deux selles assez abondantes et il n'y en a eu qu'une, la veille, jour témoin.

Les résultats consignés dans le tableau ci-dessous correspondent aux urines de 24 heures.

	URINE N° 1 (avant le salicylate de soude).	URINE N° 2 (pendant le salicylate de soude).
CARACTÈRES GÉNÉRAUX :		
Volume	985 cent. cubes.	885 cent. cubes.
Réaction	Acide au tournesol.	Acide au tournesol.
Couleur	Jaune.	Jaune plus foncé que le n° 1.
Dépôt	0	Dépôt abondant de cristaux variés d'acide urique.
ÉLÉMENTS DOSÉS :		
Azote total	20gr,343	20gr,231
Azote de l'urée (dosé par notre procédé à l'acide phosphotungstique).	16gr,206	16gr,006
Rapport azoturique (p. 100 d'azote total)	79,6	79,1
Acide phosphorique anhydre P^2O^5.	2gr,808	2gr,926
Rapport de l'acide phosphorique à l'azote total (p. 100 d'azote total).	13,8	14,4
Acide urique	0gr,935	1gr,486
Rapport de l'urée à l'acide urique.	37,14	23,08
Matières fixes totales	67gr,67	70gr,18
Rapport de l'urée aux matières fixes totales (p. 100 de matières fixes).	51,3	48,1
Acidité totale (pour les urines de 24 heures) exprimée en SO^4H^2.	3gr,14	3gr,65

I. — La couleur des urines et l'examen du dépôt donnent lieu aux mêmes remarques que dans la première expérience : L'urine correspondant à l'action du salicylate de soude est beaucoup plus foncée que celle du jour précédent et laisse se former un dépôt relativement abondant, constitué presque entièrement de cristaux d'acide urique.

II. — Le volume des urines a subi une diminution un

peu plus prononcée que dans l'expérience précédente où elle ne dépasse pas 7 p. 100, alors qu'elle atteint ici 10,1 p. 100. La différence assez considérable que nous venons de signaler entre ces deux résultats peut s'expliquer en rappelant qu'il s'est produit, pendant l'action du salicylate de soude, une légère action purgative qui a diminué l'absorption intestinale dans une certaine mesure. Ce phénomène d'évacuation, que l'on observe parfois dans ces conditions, se fait également sentir, quoique faiblement, sur quelques autres éléments urinaires, tels que les matières fixes, l'azote total, etc.

L'action bien connue du salicylate de soude sur la sécrétion sudorale doit être pour quelque chose, vraisemblablement, dans la diminution du volume des urines. — A ce sujet, nous ferons remarquer que les divers expérimentateurs qui se sont occupés de la question ne sont pas d'accord; les uns admettent une augmentation, les autres une diminution de la diurèse. Les envies fréquentes d'uriner qui se manifestent ordinairement à la suite de l'état d'irritation de l'épithélium rénal que produit l'acide salicylique, pourraient, jusqu'à un certain point, donner l'illusion d'une augmentation.

Sans remonter aux recherches intéressantes et bien connues de M. A. Robin, nous rappellerons que Siegert[1] a observé comme nous une diminution de la diurèse. — D'après les soins dont nous avons entouré nos expériences, nous nous croyons autorisé à affirmer que c'est bien ainsi que les choses se passent chez le sujet à l'*état normal*.

Tout récemment, MM. E. Bardier et H. Frenkel[2] ont dit que les effets *immédiats* d'une injection intra-veineuse de salicylate de soude consistent en une accélération de l'écoulement urinaire qui dure 5 à 10 minutes. Mais il est bon de remarquer que nos résultats portent sur 24 heures et non sur une fraction très minime de la journée, comme cela a eu lieu dans l'expérience de MM. Bardier et Frenkel et, de plus, qu'une injection intra-veineuse peut parfaitement, en ce qui concerne la diurèse, donner des résultats immédiats diffé-

1. *Münch. med. Woch.*, n°s 20-21; 1897.
2. *Soc. de biol.*, 25 février 1899.

rents de ceux obtenus à la suite d'une absorption par les voies digestives, qui est le mode général d'administration de ce médicament.

III. — Dans cette expérience, comme dans la première, on constate que l'*azote de l'urée* n'a pas varié en valeur absolue, car la très faible différence (0 gr. 20) existant entre les résultats avant et pendant l'action du salicylate de soude est justifiée par les explications que nous avons données précédemment.

Quant à l'*azote total*, s'il n'a pas subi ici la légère augmentation prévue théoriquement et due à l'azote entraîné sous diverses formes (acide salicylurique, composés azotés et sulfurés d'origine hépatique...), il est logique d'en attribuer la cause à cette légère action purgative qui s'est produite le jour de la prise du salicylate et sur laquelle nous avons déjà appelé l'attention. Dans cet essai, comme dans l'autre, on acquiert donc la certitude que l'azote total n'a pas varié, au sens physiologique du mot.

Le *rapport azoturique* n'a pas varié non plus; c'est une conséquence de ce qui vient d'être dit. Mais il est représenté par un chiffre beaucoup moins élevé que dans la première expérience, ce qui tient au procédé particulier employé pour doser l'urée et au sujet duquel nous donnerons quelques explications.

Les conclusions que nous avons formulées dans la première partie de ce travail, relativement aux phénomènes de régression des matières azotées, ne sont donc pas modifiées.

Nota. — L'azote de l'urée de la première expérience a été dosé au moyen de l'hypobromite de soude après avoir déféqué l'urine par le sous-acétate de plomb, suivant l'usage ordinaire. Or, on sait qu'une urine traitée de la sorte contient encore les sels ammoniacaux et la créatinine, dont l'azote dégagé par le réactif hypobromique vient augmenter l'azote réel de l'urée. On pourrait donc objecter que cet azote étranger à l'urée, compté comme azote uréique, est capable de masquer, dans une certaine mesure, les variations de l'azote réel de l'urée. — Afin de dissiper tous soupçons à cet

égard, nous avons, dans cette dernière expérience, dosé l'azote de l'urée par *notre procédé à l'acide phosphotungstique*[1] qui élimine précisément les sels ammoniacaux et la créatinine. Il est facile de remarquer que les résultats, dans ces conditions, donnent des indications sensiblement *parallèles* à celles retirées des résultats de la première expérience. — Comme conséquence, et en tenant compte de la très petite quantité d'azote créatinique par rapport à l'azote ammoniacal, on peut dire que les sels ammoniacaux de l'urine n'ont pas subi de changement appréciable sous l'influence du salicylate de soude.

IV. — L'*acide phosphorique* a augmenté, dans la deuxième expérience comme dans la première, en valeur absolue et aussi par rapport à l'azote total.

A quoi faut-il attribuer l'augmentation constante des phosphates urinaires sous l'influence du salicylate de soude? Faisons observer tout d'abord que, le sujet étant soumis à un régime invariable, il n'y a pas lieu de rattacher cet accroissement en valeur absolue à un apport en excès de phosphates par l'alimentation; nos deux expériences marchent d'ailleurs dans le même sens et il est impossible d'admettre que l'on se soit trompé dans deux essais successifs où l'expérimentateur sert lui-même de sujet d'expérience.

S'il y avait eu constipation, les aliments séjournant plus longtemps dans l'intestin, on pourrait penser à une absorption plus grande des phosphates alimentaires; mais ce n'est pas le cas, puisque dans la deuxième expérience il y a presque débâcle intestinale. Il n'est donc pas douteux que l'augmentation est due à la désassimilation, sous l'influence du salicylate de soude, de corps phosphorés de l'organisme même.

D'autre part, l'azote total étant resté à peu près invariable et l'acide phosphorique ainsi que son rapport à l'azote total ayant, au contraire, notablement augmenté, on peut en déduire, avec beaucoup de chances de ne pas s'éloigner de la vérité, que ces corps phosphorés contiennent une quantité relativement grande de phosphore par rapport à l'azote (nous faisons en ce moment abstraction des phosphates minéraux).

1. H. Moreigne, *Journ. de pharm. et chimie*, 1898.

La lécithine semble répondre à cette condition : elle contient près de 4 p. 100 de phosphore contre 1,7 p. 100 d'azote, alors que les nucléo-albumines renferment environ 15 p. 100 d'azote pour 4 ou 5 p. 100 de phosphore.

Des considérations d'un autre ordre nous font croire que c'est la *lécithine de la bile* qui est surtout mise à contribution, et voici pourquoi : comme nous avons démontré que la sécrétion des acides biliaires est augmentée, il est logique d'admettre que tous les éléments constituants de la bile, que l'on sait être *puisés dans le sang* et au nombre desquels entre la lécithine dans une proportion très appréciable, seront également formés en plus grande quantité.

Il n'est pas possible de démontrer et par conséquent d'affirmer que l'augmentation de l'acide phosphorique est due spécialement à la suractivité de la fonction biliaire, comme nous l'avons fait pour l'excès de soufre incomplètement oxydé; mais il n'est pas douteux que les raisons que nous venons d'énumérer constituent une *présomption sérieuse* en faveur d'une origine biliaire. — Qu'il faille tenir compte, dans une certaine mesure, de l'action du salicylate de soude sur le système nerveux, ou même d'une élimination plus grande de phosphates minéraux de l'économie?... Dans les conditions actuelles il nous serait difficile de préciser davantage.

V. — *L'acide urique* est, avec le soufre incomplètement oxydé, de tous les éléments urinaires, celui qui est le plus influencé par le salicylate de soude : il a augmenté dans cette expérience de 59 p. 100. Le rapport de l'urée à l'acide urique, par contre, a diminué.

Il nous est difficile d'établir d'où provient cet accroissement d'acide urique. Nous ne pouvons qu'émettre des hypothèses sur ce point. Est-il dû à une action spéciale sur le foie, ce qui est bien possible, ou à une action destructive sur les matières nucléiniques? ou bien, l'élimination de l'acide urique de l'organisme se trouve-t-elle simplement facilitée? Nous ne saurions le dire. En tout cas, il reste acquis ce fait, sur lequel tous les auteurs s'entendent, c'est l'augmentation notable de ce corps.

Nota. — Il ne faudrait pas croire que l'augmentation

de l'acide urique vient infirmer nos conclusions relativement à l'action du salicylate de soude sur les oxydations intra-organiques. On sait aujourd'hui que ce corps, en raison de son origine spéciale, n'est pas nécessairement, comme on l'a cru longtemps, l'indice d'une diminution dans les phénomènes d'oydation ou d'hydrolyse de l'économie.

VI. — L'*acidité urinaire* a été augmentée pendant l'action du salicylate de soude. Cette augmentation d'acidité s'explique par l'accroissement de l'acide phosphorique et de l'acide urique et même de la matière colorante des urines, et facilite la précipitation de l'acide urique dans l'urine.

VII. — Les *matières fixes* ont augmenté en valeur absolue et le *rapport de l'urée aux matières fixes* a diminué dans des proportions équivalentes, l'urée n'ayant pas sensiblement varié. Nous avons constaté que cette augmentation porte principalement sur les matières organiques. Et, si nous examinons la question de plus près, nous remarquons que les auteurs qui se sont surtout basés sur cet accroissement des matériaux solides urinaires pour en déduire l'*action désassimilatrice* du salicylate de soude, ne paraissent pas avoir tenu compte de ce fait important, à savoir que l'élimination de ce corps contribue dans une large mesure à augmenter le résidu fixe en valeur absolue et, par suite, à diminuer le rapport de l'urée au résidu fixe. On peut même ajouter qu'il est la cause principale de cette variation ; car l'accroissement subi par un certain nombre d'éléments, tels que l'acide urique, l'acide phosphorique, le soufre total, etc., est relativement faible et ne suffit pas à expliquer la variation constatée.

Quoi qu'il en soit, et malgré la remarque que nous venons de faire, on peut encore dire qu'il y a *désassimilation pour un certain nombre de matériaux*, et on resterait encore dans le champ de la vérité en ajoutant que cette désassimilation a son origine, en grande partie tout au moins, dans l'action du salicylate de soude sur la fonction biliaire.

CONCLUSIONS

Nous pouvons résumer en quelques propositions les principaux faits qui découlent de notre travail.

Sous l'influence du salicylate de soude sur l'organisme dans l'état normal, on observe :

1° Une légère diminution de la diurèse;

2° Une augmentation de la matière colorante des urines;

3° Une augmentation de l'acidité urinaire;

4° Une augmentation notable de l'acide urique (plus de 50 p. 100);

5° *L'invariabilité* du soufre complètement oxydé (acide sulfurique des sulfates et phénol-sulfates) entraîne cette conséquence, que les *oxydations intra-organiques*, contrairement au dire des auteurs, *ne subissent pas d'action retardante;*

6° *L'intensité* — on pourrait dire le *degré de perfection* — *des phénomènes de régression* (*d'hydrolyse*) des matières protéiques, mesurée tout particulièrement par l'azote de l'urée et aussi, dans une certaine mesure, par le rapport azoturique, *n'est pas diminuée*, contrairement encore à ce qu'ont annoncé la plupart des auteurs; car les faibles variations constatées tiennent à des actions dont les causes *n'ont aucun lien direct* avec les phénomènes d'hydrolyse qui conduisent à l'urée ;

7° Le soufre total est accru par suite de l'augmentation du soufre incomplètement oxydé *d'origine biliaire ;*

8° *La sécrétion biliaire est augmentée :* non seulement la partie aqueuse de la bile augmente, mais aussi les matériaux solides; ce dernier point était contesté par un assez grand nombre de physiologistes et nous avons dit pourquoi. Cette propriété importante du salicylate de soude, la *chimie urinaire nous a permis de l'établir* et cela, sans opération et, par conséquent, sans faire intervenir des conditions physiologiques plus ou moins anormales chez l'animal en expérience;

9° *L'acide phosphorique est augmenté* d'une façon appré-

ciable en valeur absolue, et aussi par rapport à l'azote total. Il y a bien des raisons d'attribuer cet accroissement à la suractivité de la fonction biliaire;

10° *Les matières fixes augmentent* notablement et cette augmentation porte principalement sur les matières organiques; nous avons dit, à ce sujet, qu'il y avait lieu de tenir compte de l'élimination par l'urine de l'acide salicylique lui-même.

Le rapport de l'urée aux matières fixes est nettement *diminué;* c'est une conséquence de l'augmentation des matières fixes, car l'urée n'a pas sensiblement varié;

11° Un certain nombre d'éléments (soufre total, acide urique, acide phosphorique, etc.), en dehors du salicylate de soude, contribuent à augmenter les matières fixes de l'urine et justifient la propriété de « désassimilateur » qu'on a attribuée à ce médicament; mais l'accroissement relativement faible de ces quelques éléments ne permet pas d'en faire le désassimilateur puissant que l'on croyait;

12° On peut ajouter que cette désassimilation a son origine, en grande partie tout au moins, dans l'action du salicylate de soude sur la fonction biliaire;

13° Les nombreuses et importantes indications thérapeutiques concernant le salicylate de soude dérivent des différentes propriétés physiologiques connues de ce corps et, tout particulièrement, des faits qui ont été exposés dans ce travail sur la *suractivité de la fonction biliaire*, ainsi que sur la *non-diminution des phénomènes d'oxydation et d'hydrolyse intra-organiques;*

14° La propriété qu'a le salicylate de soude de suractiver la fonction biliaire, jointe à celle qu'a la bile de retarder la production des produits de fermentation (même quand elle ne contient pas de salicylate de soude), jointe aussi à la solidarité qui doit exister entre les diverses fonctions du foie et particulièrement celle concernant l'action destructive des poisons, trouve en pathologie des applications d'un grand intérêt.

V

LÉSIONS DÉTERMINÉES CHEZ LE LAPIN

PAR

LES INJECTIONS INTRA-PÉRITONÉALES DU CONTENU DES KYSTES DE L'OVAIRE

PAR MM.

B. AUCHÉ et **G. CHAVANNAZ**

Médecin des hôpitaux, Chirurgien des hôpitaux,

Agrégés de la Faculté.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ DE BORDEAUX)

La rupture intra-péritonéale des kystes de l'ovaire et du parovaire est un accident dont la gravité est diversement appréciée par les auteurs. Si l'on est revenu de l'opinion par trop pessimiste de Neveu, on ne saurait cependant dire avec Knowsley Thornton que dans la majorité des cas « la patiente ne s'aperçoit même pas de l'accident ». Aujourd'hui on tend à se mettre d'accord pour attribuer à la nature, à la constitution du liquide du kyste, un rôle considérable au point de vue pronostique.

Le liquide répandu dans le péritoine peut disséminer sur les viscères abdominaux les éléments néoplasiques. Ceux-ci dans les cas de kystes ovariques sont susceptibles de devenir le point de départ de greffes cancéreuses. C'est là un point qui, quoique bien établi, ne mérite que d'être simplement rappelé ici.

Le contenu du kyste est encore capable de déterminer l'éclosion de phénomènes péritonéaux, de péritonites. Ces péritonites peuvent s'expliquer par la présence d'agents microbiens dans le liquide au moment de la rupture, ce qui ne saurait exister en l'absence d'infection et de suppuration préalable du kyste. Il est possible aussi que l'irritation produite par la présence du liquide soit capable de mettre le

péritoine en état de moindre résistance et en fasse une proie facile pour les agents microbiens contenus dans la cavité intestinale. Il est également permis de supposer que la rupture intra-péritonéale d'un kyste ovarique puisse entraîner des lésions de certains viscères et en particulier du foie et du rein.

Après la rupture, en effet, le liquide épanché va être éliminé par le rein et accessoirement par le tube digestif, comme le montrent et la clinique et l'expérimentation.

Y a-t-il oui ou non des lésions viscérales et en particulier des lésions du foie et des reins, chez les femmes ayant succombé à la rupture intra-péritonéale d'un kyste de l'ovaire ou du parovaire, et peut-on trouver là l'explication de certaines morts ne pouvant être mises sur le compte de l'infection. C'est malheureusement un point sur lequel les comptes rendus des constatations nécropsiques sont muets.

Parmi les nombreuses observations que nous avons compulsées, nous n'en avons trouvé qu'une où il soit fait mention de lésions du foie et des reins. Cette observation, due à Matthews Duncan, contient, en effet, le passage suivant : « Le foie était pâle, friable; il était atteint de dégénérescence graisseuse. Les reins étaient petits; les capsules étaient un peu adhérentes. La substance corticale était d'épaisseur normale, mais elle était décolorée et mal délimitée; les pyramides étaient d'une couleur rosée. » C'est là le seul document que nous ayons pu relever sur cette question et il est bien incomplet puisqu'il ne comporte aucun examen microscopique. Ne trouvant pas de documents cliniques ou anatomiques suffisants, nous avons eu recours à l'expérimentation et nous avons, à ce point de vue, étudié les pièces provenant de lapins dans le péritoine desquels nous avons injecté des liquides de kystes de l'ovaire et du parovaire. Le travail que nous donnons aujourd'hui est donc comme la suite naturelle et le complément de celui publié précédemment par nous dans les *Archives de médecine expérimentale* et ayant pour titre : *Action des injections intra-péritonéales du contenu des kystes ovariques*.

De ce qui se passe chez le lapin, nous ne voulons point conclure à ce qui doit arriver chez la femme. Pour déter-

miner, parfois, des effets toxiques et des lésions graves, il suffit, on le sait, d'injecter à un animal une humeur ou un produit organique provenant d'un animal d'espèce différente. Si donc notre travail ne nous permet pas d'affirmer l'existence de lésions viscérales chez les femmes ayant succombé à la rupture intra-péritonéale d'un kyste ovarique, nos expériences nous laissent cependant supposer que ces lésions peuvent exister et elles nous en font peut-être soupçonner la nature; elles montrent tout au moins, à ce sujet, la nécessité de constatations anatomiques complètes et précises qui n'ont point trouvé place dans les observations publiées jusqu'ici.

Expérience I. — Lapin, pesant 1 410 grammes, reçoit dans la cavité péritonéale 180 grammes du contenu aseptique d'un kyste proligère de l'ovaire, du type glandulaire [lapin IX du mémoire : Action des injections intra-péritonéales du contenu des kystes ovariques (*Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1898)]. Il meurt le 5e jour après l'injection.

Autopsie. — Poids, 870 grammes. Au niveau du point d'inoculation existe dans le tissu cellulaire sous-cutané une plaque d'infiltration purulente du volume d'une petite amande. Dans le péritoine il n'y a ni pus, ni sérosité. A peine peut-on recueillir une gouttelette de sérosité pour faire un ensemencement. Pas de vascularisation anormale des anses intestinales ou du mésentère. Dans la partie supérieure et droite de la cavité abdominale, collée au grand épiploon, se trouve une masse, du volume d'un haricot, de coloration jaunâtre, rappelant le mastic. C'est le résidu solide du produit injecté.

Foie un peu plus foncé qu'à l'état normal. A sa surface, quelques débris de substance blanc jaunâtre, analogue à la masse précédente.

Rate foncée; pas de dépôt à sa surface.

Reins. — Aspect extérieur normal; sur la coupe, pâleur des deux substances.

Cœur flasque, mollasse; contient peu de sang.

Poumons normaux.

L'ensemencement de la sérosité péritonéale reste stérile. Le pus sous-cutané contient du staphylocoque doré.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Foie. — L'aspect général du foie est conservé : pas de congestion; pas de troubles dans la disposition trabéculaire générale du foie. Les lésions sont distribuées en petits îlots situés presque toujours en contact avec la veine centrale du lobule, quelquefois en plein tissu lobulaire

entre la veine centro-lobulaire et la périphérie du lobule, exceptionnellement au contact d'un espace porto-biliaire.

Les îlots centro-lobulaires n'entourent jamais ou presque jamais complètement la veine sus-hépatique ; ils sont en contact avec elle sur un segment égal à la moitié, au tiers, au cinquième de sa circonférence; ils s'avancent dans le parenchyme lobulaire et atteignent le quart, parfois la moitié de son épaisseur. Dans quelques rares cas, ils arrivent jusqu'à l'espace porte correspondant, mais en l'effleurant à peine et sans jamais l'entourer. Dans ce dernier cas, ces foyers ont la forme d'une bande plus ou moins large allant de la veine centrale à l'espace porte. Dans les autres cas, de beaucoup les plus fréquents, ils sont ovalaires, arrondis, stellaires, parfois très irréguliers. Leurs dimensions sont des plus variables; ils ne dépassent jamais la moitié du volume d'un lobule. Les plus grands sont ceux qui vont du centre à la périphérie du lobule; les plus petits comprennent seulement quelques cellules hépatiques.

Dans leur partie centrale, ces îlots ressemblent presque à des foyers de tissu hépatique très fortement infiltré de graisse. On y voit de fins tractus filiformes circonscrivant des mailles de formes et de dimensions variables. Certaines de ces mailles sont allongées, sinueuses parfois, complètement vides, ou contenant seulement un ou deux leucocytes et tapissées d'un endothélium; elles représentent évidemment les capillaires sanguins intra-lobulaires vides de sang. Dans leur intervalle se trouvent d'autres mailles plus petites, irrégulièrement polygonales ou un peu allongées, ayant un diamètre ordinairement inférieur à celui d'une cellule hépatique normale. Dans leur intérieur on voit, tantôt seulement quelques granulations faiblement teintées en rose par l'éosine, mais pas de noyau; tantôt une substance à peine colorée par l'éosine renfermant des granulations plus foncées, mais pas de noyau; tantôt, enfin, la même substance un peu plus colorée, plus granuleuse avec un noyau dans son centre. Ce sont là différents stades dans l'altération et la destruction des cellules hépatiques. D'ailleurs l'étude des parties périphériques de ces îlots permet de se rendre compte du mode d'altération des cellules du foie. Tout d'abord, autour du noyau se forme un anneau plus clair que la périphérie de la cellule qui a ses caractères normaux. Dans cet anneau clair, légèrement rosé, les granulations forment des stries fines irradiant du noyau vers la périphérie et délimitant des sortes de vacuoles assez irrégulières de volume et de forme. Plus tard, cet anneau rosé s'agrandit en empiétant sur le protoplasma périphérique qui disparaît bientôt, si bien que toute la cellule est formée par une substance encore colorée en rose par l'éosine, très transparente, dans laquelle se trouvent 3, 4, 5 stries granuleuses partant du noyau encore bien coloré et se dirigeant vers la périphérie de la cellule. A ces stades font suite ceux décrits plus haut.

Dans ces îlots, la disposition trabéculaire est très altérée par suite

de l'atrophie et de la disparition à peu près complète d'un certain nombre de cellules hépatiques, mais vers leur périphérie, on voit nettement quelques mailles vides se continuer et se confondre avec la lumière des capillaires des parties saines.

Il s'agit donc là de foyers de destruction cellulaire produite suivant un processus différent de celui observé dans le foie de l'expérience II. Il ne s'agit pas non plus d'infiltration graisseuse. En dehors de ces îlots le foie est sain : pas d'altérations cellulaires; pas de lésions des veines sus-hépatiques, des veines portes, des artères hépatiques, des canalicules biliaires et du tissu conjonctif de la gaine de Glisson.

Reins. — Les glomérules sont faiblement altérés : quelques-uns présentent un léger exsudat intra-capsulaire, et un peu de gonflement des cellules épithéliales de la capsule et du glomérule dont les anses capillaires sont un peu dilatées. On constate de la dégénérescence granulo-graisseuse et la décapitation des cellules épithéliales dans quelques tubes sécréteurs. Il n'y a pas de lésions des tubes excréteurs, ni du tissu conjonctif intertubulaire. Les vaisseaux sanguins sont notablement dilatés et dans quelques points on rencontre des foyers microscopiques d'hémorrhagie intertubulaire.

Masse résiduaire du liquide kystique injecté. — La surface libre de cette masse est lisse et formée par une sorte de liséré rougeâtre sur lequel sont situées des cellules aplaties d'aspect endothélial. Au-dessous existe une grande nappe très granuleuse, sans structure apparente, dans laquelle on reconnaît : des granulations plus ou moins volumineuses, rondes ou de forme irrégulière, colorées par l'éosine; des éléments un peu plus gros, du volume d'une cellule environ, arrondis ou polyédriques, colorés uniformément en rouge par l'éosine et dépourvus de noyaux; des éléments plus volumineux encore, cubiques ou cylindriques, pourvus ou non de noyaux et qui sont des cellules épithéliales tombées de la paroi des kystes ovariques dans leur contenu; des fragments de noyaux en assez grand nombre. Disséminées en grande abondance au milieu de tous ces éléments, on trouve un grand nombre de cellules rondes, formées d'un protoplasma peu granuleux, faiblement coloré par l'éosine, et d'un noyau unique ou multiple. Il s'agit de leucocytes qui se sont infiltrés dans la masse résiduaire. La face en contact avec l'épiploon est tapissée par une zone assez épaisse de cellules très volumineuses, arrondies ou polygonales, formées d'une grosse masse protoplasmique claire, au centre de laquelle se trouve un noyau arrondi, peu volumineux. Ces grosses cellules claires, disposées sur plusieurs couches, s'infiltrent d'une part dans la masse résiduaire, mais toujours très peu profondément, d'autre part, dans l'épaisseur de la membrane épiploïque, dont les vaisseaux sont fortement distendus.

Cette masse résiduaire se trouve donc tapissée sur sa face libre par une sorte de revêtement endothélial, tandis que profondément, dans la partie en contact avec l'épiploon, elle est limitée par une zone assez

épaisse de grosses cellules claires, provenant probablement des cellules endothéliales du grand épiploon irritées et fortement hyperplasiées. Enfin toute la masse est infiltrée par un grand nombre de leucocytes qui vont probablement la pour jouer leur rôle phagocytaire.

EXP. II. — Lapin, du poids de 2 055 grammes, reçoit, en injection intra-péritonéale, 495 grammes du contenu stérile d'un kyste proligère de l'ovaire à type glandulaire (lapin XIV du mémoire cité). Il meurt accidentellement 4 jours après l'injection.

Autopsie. — Œdème jaunâtre du tissu cellulaire sous-cutané des régions abdominales, interne des cuisses, thoracique jusqu'au niveau des creux axillaires.

Cavité péritonéale renferme une assez grande quantité de liquide jaune verdâtre.

Péritoine, aussi bien pariétal que viscéral, présente une coloration jaunâtre et par places un piqueté hémorrhagique très accentué, particulièrement dans la région correspondant à l'estomac et au foie. Vascularisation exagérée du mésentère et des anses intestinales.

Intestin grêle contient des matières liquides verdâtres.

Le grand épiploon est abondamment infiltré de sérosité jaunâtre. Sur un de ses bords existe une petite masse jaunâtre de consistance semblable à celle du mastic, qui n'est autre chose que la partie solide du liquide injecté. Quelques autres dépôts analogues dans les autres parties du mésentère.

Foie volumineux, d'une coloration gris jaunâtre. Pas d'exsudat à sa surface.

Rate un peu volumineuse, d'une couleur violette foncée. Pas d'exsudat à sa surface.

Reins. — Tissu cellulaire péri-rénal infiltré de liquide jaunâtre. Surface des reins pâle. Coloration jaune chamois de la substance corticale, jaune paille de la substance médullaire.

Tissu cellulaire du médiastin et du cou, autour de la trachée, est fortement infiltré de liquide jaunâtre.

Péricarde contient une petite quantité de liquide jaunâtre.

La surface du cœur est très rouge, presque ecchymotique, dans la région antérieure du ventricule gauche.

Myocarde paraît sain macroscopiquement.

Cavité pleurale renferme un abondant épanchement de liquide jaunâtre analogue à celui de la cavité péritonéale.

Poumons. — Rien d'anormal, sauf œdème des deux bases. Surface pleurale, viscérale et pariétale, lisse, non congestionnée.

L'*ensemencement* du liquide intra-péritonéal demeure stérile.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Foie. — Il est fortement altéré. Autour de la veine centrale, très

dilatée, les capillaires sanguins sont très distendus et cette zone d'ectasie capillaire s'étend le plus souvent dans le tiers ou la moitié du lobule, rarement jusque vers l'espace porte. De cette zone centro-lobulaire partent des bandes d'ectasie qui vont s'anastomoser avec les centres congestifs voisins et forment ainsi des cercles au centre desquels se trouve un espace porto-biliaire et une étendue plus ou moins grande de tissu hépatique sain. Il existe là une inversion lobulaire analogue à celle qu'on trouve dans certains foies cardiaques mous.

Dans les zones d'ectasie les trabécules hépatiques sont aplaties, atrophiées, déformées et plus sinueuses qu'à l'état normal. Les cellules qui les forment sont profondément modifiées : leurs limites sont souvent peu nettes, parfois impossibles à distinguer; leur protoplasma est peu ou pas granuleux, homogène; il prend avec l'éosine une teinte plus rouge que le protoplasma normal; avec la thionine il se colore en bleu verdâtre excessivement pâle et contraste très nettement avec la teinte bleue plus foncée et l'aspect granuleux des cellules normales: leur noyau ne se colore plus en général. Cependant, quelques cellules ont encore conservé leur noyau au milieu des autres qui en sont dépourvues. A la périphérie des foyers, les lésions ne disparaissent pas brusquement. Le protoplasma conserve encore l'état d'homogénéité indiqué plus haut, mais les limites des cellules sont plus nettes et le noyau apparaît très faiblement coloré. Un peu plus en dehors, les cellules augmentent de volume, l'espace intertrabéculaire diminue pour prendre rapidement ses dimensions normales, le protoplasma cellulaire, bien délimité, est encore un peu moins granuleux et se colore un peu plus fortement en rouge que le protoplasma normal, mais les noyaux ont repris leurs caractères ordinaires. Finalement on arrive dans le parenchyme normal du centre du lobule interverti. La plupart des cellules endothéliales des capillaires sanguins n'ont plus leur noyau coloré. Il en est de même des veines sus-hépatiques : dans les îlots les plus altérés la paroi veineuse apparaît comme un liséré rouge, sans structure nette, et sans noyaux endothéliaux; dans les autres veines, les noyaux des cellules endothéliales sont bien apparents. Enfin, dans ces mêmes zones, les capillaires contiennent un assez grand nombre de globules blancs à noyaux bien colorés et groupés parfois au nombre de 2, 3, 4 ou 5. Les lésions de nécrose occupent les mêmes régions que les zones d'ectasie capillaire, c'est-à-dire qu'elles sont disposées sous forme d'îlots péri-sus-hépatiques réunis souvent entre eux par des bandes plus ou moins larges dessinant alors des anneaux de nécrose.

Les espaces porto-biliaires ne présentent pas de lésions : veines portes, artères hépatiques, canalicules biliaires sont sains. Dans quelques grands espaces portes il existe cependant un peu d'infiltration cellulaire du tissu conjonctif de la gaine de Glisson.

Reins. — Les glomérules sont peu altérés. Entre le bouquet glomérulaire et la capsule de Bowmann existe presque partout un très large

espace vide; mais de loin en loin seulement on y constate la présence d'un exsudat granuleux et du boursouflement des cellules de revêtement de la capsule et du bouquet vasculaire.

Les tubes sécréteurs ont parfois leur aspect normal. En général, leur lumière est fortement agrandie. Dans ceux-ci le revêtement épithélial forme une bande protoplasmique très granuleuse, beaucoup moins haute que les cellules à bâtonnets normales, dans laquelle les limites cellulaires, parfois très nettes, sont le plus souvent peu distinctes ou même invisibles, et dont la surface interne est très inégale. Les noyaux sont en général bien colorés; parfois ils le sont mal ou même pas du tout. La lumière des tubes ainsi altérés est plus ou moins complètement remplie par un détritus granuleux provenant en grande partie de la décapitation des cellules à bâtonnets. Les tubes excréteurs sont aussi un peu dilatés, mais ils ne présentent pas d'altérations épithéliales notables. Il n'y a pas d'altération du tissu conjonctif intertubulaire. Les vaisseaux sanguins, sauf un peu de dilatation, sont sains.

Masse résiduaire du liquide kystique injecté. — Les différentes masses résiduales trouvées dans la cavité péritonéale présentent une structure presque identique à celle rencontrée chez le lapin I. La seule différence, c'est qu'ici les leucocytes sont beaucoup plus abondants que dans le cas précédent, et que les débris solides du liquide injecté sont comme étouffés et en grande partie effacés par les leucocytes.

Exp. III. — Lapin, pesant 2360 grammes, reçoit dans la cavité péritonéale 395 grammes du contenu aseptique d'un kyste proligère de l'ovaire du type glandulaire (Lapin VII du mémoire). Après quelques jours de malaise et de diarrhée, l'animal se rétablit complètement. Il est *sacrifié* 21 jours après l'injection, en plein état de santé.

Autopsie. — Pas d'induration au point d'inoculation. Pas trace de liquide dans le péritoine. Pas le moindre exsudat. Pas de vascularisation anormale. En somme, rien d'anormal dans la cavité péritonéale. Les viscères paraissent sains. Il n'a pas été possible de recueillir la moindre gouttelette de sérosité péritonéale pour l'ensemencement.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Foie. — Il y a peu de lésions à l'examen microscopique du foie. Les lobules sont normaux; la distribution trabéculaire des cellules est bien conservée; les cellules hépatiques présentent leur aspect, leur forme et leur volume normaux. Il n'y a pas de dilatation des vaisseaux sanguins intra- et extra-lobulaires. *Les espaces portes* seuls présentent des altérations : les uns sont normaux, d'autres sont légèrement agrandis par suite d'hyperplasie conjonctive et sont infiltrés de nombreux éléments cellulaires, d'autres encore sont plus agrandis et de leur pourtour partent quelques fins tractus conjonctifs se dirigeant soit vers l'intérieur des lobules en dissociant les cellules hépatiques les plus périphé-

riques, soit, et c'est ce qu'on observe le plus souvent, le long des fissures interlobulaires, où les cellules dissociées, écartées les unes des autres, sont moins granuleuses, plus homogènes, et pourvues de noyaux se colorant fortement. Enfin, dans quelques espaces porto-biliaires beaucoup plus grands que les précédents se trouvent inclus de petits amas de cellules hépatiques dont les unes sont nettement isolées de leurs voisines par de fins tractus conjonctifs, dont les autres, réunies au nombre de 3, 4, 5 représentent les fragments plus ou moins volumineux de trabécules hépatiques. Les parois des ramifications portes ne sont pas altérées; mais l'infiltration embryonnaire du tissu conjonctif des gaines de Glisson est toujours plus accentuée à leur pourtour. Les artères hépatiques et les canalicules biliaires sont sains. Les veines sus-hépatiques sont intactes.

Reins. — Les reins présentent des lésions très différentes de celles décrites dans les observations précédentes. La moitié environ des glomérules sont normaux ou contiennent seulement quelques fines granulations dans l'intérieur de la capsule de Bowmann. Ailleurs, la membrane conjonctive de la capsule de Bowmann est notablement épaissie; le bouquet glomérulaire a un volume normal, mais il est traversé par quelques fins filaments conjonctifs indiquant un début de sclérose. Ailleurs encore, l'appareil glomérulaire est sensiblement augmenté de volume; la capsule est épaissie; le bouquet glomérulaire hypertrophié est traversé par 3, 4, 5 tractus conjonctifs plus épais que les précédents, et est devenu adhérent à la capsule sur une plus ou moins grande étendue. Les glomérules les plus altérés sont très augmentés de volume et dépassent d'un tiers ou même de la moitié les dimensions normales d'un glomérule. La capsule de Bowmann est très épaissie et tout autour d'elle s'est développée une atmosphère conjonctive plus ou moins épaisse dans laquelle sont situés quelques tubes urinifères plus ou moins atrophiés. Le glomérule remplit toute la capsule, lui adhère dans sa plus grande étendue, et souvent même, capsule et glomérule sont complètement adhérents et fusionnés. Le bouquet glomérulaire contient un très petit nombre de cellules allongées situées entre les faisceaux conjonctifs qui ont pris la place des capillaires. Les glomérules ainsi altérés ne sont pas irrégulièrement distribués dans la substance corticale; ils sont, en général, groupés au nombre de 3, 4, 5, 6 et occupent plus particulièrement la base des pyramides de Ferrein.

Les artérioles qui aboutissent aux glomérules sclérosés ont leurs parois épaissies par endartérite et surtout par périartérite. Sur leur trajet existe une gaine conjonctive plus ou moins épaisse, toujours assez fortement infiltrée de cellules, de laquelle partent des tractus plus fins se distribuant dans les espaces intertubulaires.

Les tubes revêtus d'un épithélium à bâtonnets sont aussi altérés, et, comme pour les glomérules, les lésions sont très irrégulièrement répar-

ties. Beaucoup de tubes sont sains. Dans les autres, les cellules sont en général mal limitées, leur protoplasma est transformé en une série de granulations d'inégal volume, disposées sans ordre, mais cependant plus nombreuses à la périphérie qu'au centre. Au milieu de ces amas de granulations se trouve souvent un noyau faiblement coloré, paraissant à un faible grossissement entouré de formations vacuolaires dues à la disposition même des granulations protoplasmiques. Parfois il n'existe pas de noyau. Enfin, dans quelques points le sommet des cellules est tombé dans la lumière des tubes et les cellules ne sont plus représentées que par un bloc irrégulier de granulations protoplasmiques avec ou sans noyau dans leur centre.

Le tissu conjonctif intertubulaire est hyperplasié dans le voisinage des artérioles atteintes d'artérite et des glomérules scléreux. Mais, même dans des régions éloignées de ces points, on peut encore constater un certain degré d'hyperplasie conjonctive dans l'intervalle des tubes urinifères.

Les gros vaisseaux du rein ne présentent pas d'altérations.

Exp. IV. — Lapin adulte du poids de 2570 grammes, reçoit dans la cavité péritonéale 655 grammes du liquide stérile contenu dans un kyste proligère de l'ovaire du type papillaire (Lapin II du mémoire « Action des injections intrapéritonéales du contenu des kystes ovariques ». *Arch. de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1898). L'animal meurt le 12e jour après l'injection intrapéritonéale.

Autopsie. — Poids, 2280 grammes. Rien d'anormal au niveau de la piqûre. Pas de trace de liquide dans le péritoine. Pas de péritonite: pas de vascularisation anormale. A droite, appliquée contre l'estomac, et collée au grand épiploon, se trouve une *masse* du volume et de la forme d'une amande, d'une coloration blanc jaunâtre. La moitié gauche du grand épiploon est intacte.

Foie normal macroscopiquement.

Rate de volume normal. A sa surface est appliquée une petite plaque longue d'environ 1 centimètre, large de 3 millimètres, épaisse de 1 millimètre, formée d'une substance jaunâtre analogue à celle de la masse épiploïque. Rien d'anormal sur la coupe de la rate.

Reins. — *Gauche*, normal; *droit*, normal, mais à sa surface, au niveau du bord convexe, se trouve une plaque identique à celle située sur la rate. Elle n'est adhérente au rein que par une de ses extrémités. A la coupe, les reins paraissent normaux.

Poumons. — Congestion œdémateuse.

Cœur. — Normal macroscopiquement.

L'*ensemencement* d'une petite quantité de sérosité péritonéale demeure stérile.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Foie. — L'ordination trabéculaire des cellules hépatiques est sensi-

blement modifiée : les capillaires sanguins intra-lobulaires sont fortement distendus dans la région péri-sus-hépatique jusque vers le milieu du lobule. De ces zones d'ectasie capillaire partent des bandes de congestion qui les réunissent les unes aux autres et forment de la sorte des anneaux plus ou moins larges dont le centre est occupé par un espace porto-biliaire et une portion plus ou moins grande de tissu hépatique sain. Dans ces zones péri-portales les capillaires sanguins sont normaux, les cellules sont saines, et les trabécules hépatiques irradiant de ce centre vers la zone annulaire d'ectasie capillaire donnent un aspect interverti analogue à celui de certains foies cardiaques mous. Dans les régions sus-hépatiques, les cellules présentent des aspects variables. Tantôt elles sont simplement aplaties, un peu atrophiées par suite de la dilatation des capillaires, mais leur protoplasma est normal et leur noyau bien coloré. Tantôt elles sont plutôt augmentées de volume, bien limitées; leur noyau, souvent double, se colore bien, mais leur protoplasma est plus clair, plus transparent, moins granuleux qu'à l'état normal. Dans quelques points, à côté des cellules précédentes, on en trouve d'autres en plus ou moins grand nombre, qui sont claires, peu granuleuses, ont des contours plus ou moins arrondis, mais dont le noyau ne prend plus les colorants nucléaires et se reconnaît encore sous la forme d'une tache arrondie plus sombre que le reste du protoplasma. Enfin quelques cellules sont réduites à des blocs protoplasmiques, de volume généralement inférieur à celui d'une cellule normale, homogènes, plus ou moins vitreux, sans noyau appréciable.

Les cellules ainsi altérées sont parfois disposées encore sous forme trabéculaire, d'autres fois fortement disloquées. Dans les capillaires ectasiés se trouvent de nombreux leucocytes, quelquefois réunis en amas de 4, 5, 6. Les veines sus-hépatiques sont dilatées, mais leurs parois sont saines.

Les espaces porto-biliaires sont sains; parfois cependant il existe une légère infiltration cellulaire tout autour de la veine porte. L'artère hépatique, les ramifications de la veine porte, les canalicules biliaires sont normaux.

Reins. — Peu de glomérules sont absolument intacts. Dans la plupart d'entre eux, la capsule de Bowmann renferme un exsudat formé de granulations fines, irrégulières, peu abondantes, fortement colorées en rouge par l'éosine. Quelquefois, les cellules épithéliales de la capsule sont gonflées, leurs noyaux sont saillants, mais rarement elles prennent la disposition en battant de cloche; exceptionnellement on en trouve une ou deux au milieu de l'exsudat granuleux. L'épithélium glomérulaire présente les mêmes altérations, aussi peu accentuées. Les tubes à épithélium à bâtonnets sont fortement altérés. Un certain nombre de cellules épithéliales sont saines. D'autres sont gonflées, arrondies, à bord libre bombé, à protoplasma fortement granuleux, à noyau mal coloré (*tuméfaction trouble*). La majorité des cellules ont

subi la désintégration granulo-graisseuse, sont décapitées et ne se trouvent plus représentées que par une masse protoplasmique mal délimitée, pourvue ou non de noyaux. Enfin, dans un assez grand nombre de coupes de tubes on ne voit plus qu'un anneau protoplasmique, sans limites cellulaires, avec peu ou pas de noyaux. Dans la lumière du tube, un peu élargie, existe un exsudat très granuleux plus ou moins abondant. En somme, les altérations des cellules des tubes contournés et des branches ascendantes de Henle sont très accentuées et vont de la tuméfaction trouble jusqu'à la nécrose et la désintégration granulo-graisseuse. Les tubes excréteurs ne présentent pas de lésions notables. Le tissu conjonctif et les vaisseaux sont sains.

Exp. V. — Lapin, du poids de 1880 grammes, reçoit dans la cavité péritonéale 430 grammes du contenu *aseptique* d'un kyste proligère de l'ovaire à type glandulaire (Lapin III du mémoire déjà cité). Il meurt au bout de 3 jours et demi.

Autopsie. — Poids, 1980 grammes. La cavité péritonéale est remplie d'un liquide brunâtre, sirupeux, présentant à peu près les mêmes caractères que le liquide injecté. On en retire 497 grammes. Il est complètement libre dans la cavité abdominale. Le tissu cellulaire sous-péritonéal et péri-rénal est fortement infiltré de sérosité grisâtre Pas d'exsudat à la surface des anses intestinales et du péritoine. Vascularisation exagérée de certaines parties du gros intestin, de l'intestin grêle et du mésentère. Estomac moins distendu et moins gros que l'habitude.

Foie. — Mou, de teinte brun grisâtre; pas d'exsudat à sa surface.

Rate. — Un peu molle.

Reins. — La capsule est infiltrée comme le tissu péri-rénal. Sur la coupe, pâleur très grande de la substance corticale qui tranche sur la teinte plus foncée de la substance médullaire.

Poumons. — Présentent, dans toute leur étendue, une teinte rouge écarlate très prononcée. Pas de noyaux de broncho-pneumonie.

Péricarde. — Fortement distendu par un épanchement séreux. Les oreillettes sont remplies de caillots noirs. Le myocarde est mollasse et le tissu cellulo-adipeux situé au niveau du sillon interventriculaire est infiltré de sérosité.

Pas d'induration au niveau de la piqûre.

L'*ensemencement* du liquide intra-péritonéal reste stérile.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Foie. — Les espaces porto-biliaires très agrandis sont le siège d'une sclérose des plus accentuées; mais ils ne s'envoient que très rarement des travées conjonctives anastomotiques, de sorte qu'il n'y a pas d'anneaux scléreux. Ce tissu de sclérose est formé de tissu conjonctif adulte, peu infiltré de cellules, sillonné de nombreux néocanalicules biliaires. Les veines sus-hépatiques sont intactes. En dehors de ces lésions de sclérose portale évidemment ancienne, il y a peu d'altéra-

tions. Cependant, sur les préparations, on rencontre un grand nombre de très petits îlots plus opaques et plus fortement colorés par l'éosine que le reste du tissu hépatique. Leur volume peut être évalué tantôt à 5 ou 6, tantôt à 15, 20 ou 25 cellules hépatiques réunies. Leur forme est en général arrondie. Ils siègent tantôt au contact de la veine centrale du lobule, tantôt en plein parenchyme lobulaire, tantôt à la périphérie du lobule. A leur niveau les trabécules hépatiques ne sont pas très distinctes; leur intervalle est rempli et bourré par une substance opaque fibrineuse, au milieu de laquelle on trouve un certain nombre de leucocytes. Les cellules hépatiques ne sont pas nettement délimitées; leur protoplasma est plus opaque qu'à l'état normal, leur noyau est parfois un peu plus faiblement coloré que dans les parties saines voisines. Ce sont des îlots dans lesquels il s'est produit une sorte de précipité fibrineux qui semble avoir infiltré les cellules hépatiques et altéré légèrement leur vitalité. Il n'y a pas d'autres lésions.

Reins. — Un assez grand nombre de glomérules sont complètement sains. Les autres sont altérés mais leurs lésions sont toujours peu accentuées. La capsule de Bowmann renferme un exsudat plus ou moins abondant, granuleux, souvent disposé en croissant. Les cellules épithéliales de la capsule de Bowmann et celles qui tapissent la surface du bouquet glomérulaire sont gonflées, pourvues d'un noyau fortement saillant. Quelques-unes sont pédiculisées en battant de cloche. Exceptionnellement on en voit quelques-unes dans l'exsudat intra-capsulaire.

Les tubes sécréteurs (tubes contournés et branches ascendantes de Henle) présentent des lésions d'intensité variable suivant les points. Dans quelques tubes, les cellules sont saines; dans d'autres, elles sont en état de tuméfaction trouble; ailleurs, elles sont remplies de granulations volumineuses, irrégulières, et pourvues d'un noyau peu ou pas coloré; ailleurs, enfin, elles sont décapitées et représentées par des masses protoplasmiques petites, à surface libre irrégulière, à limites peu ou pas distinctes, avec ou sans noyau. A ce niveau, la lumière des tubes est agrandie et contient un détritus granuleux abondant.

Pas de lésions des tubes excréteurs. Pas de lésions du tissu conjonctif intertubulaire. Vaisseaux sanguins normaux.

Exp. VI. — Lapin, du poids de 1 915 grammes, reçoit dans la cavité péritonéale 175 grammes du même liquide kystique que le lapin précédent (Lapin IV du mémoire cité). Il meurt au bout de 8 jours.

Autopsie. — La cavité abdominale contient 65 grammes de liquide chocolat à peu près analogue à celui qui a été injecté, et une masse plus foncée dont la consistance rappelle celle d'un caillot sanguin récent. Il s'agit de la partie solide du liquide injecté qui s'est amassée en un point de la cavité péritonéale.

Grand épiploon fortement œdématié et dans son épaisseur existent des grains grisâtres, représentant des parties solides fixées dans cette région.

Péritoine est, dans toute son étendue, infiltré par le même liquide. Il en est de même de toute la paroi abdominale et du tissu cellulaire sous-cutané de l'abdomen. Un peu de vascularisation anormale sur le grand épiploon et quelques anses de l'intestin grêle.

Foie. — Aspect et volume normaux. Sur quelques points de sa face inférieure, dépôt de particules d'une substance grisâtre, peu adhérentes et disposées sous forme de petites plaques nettement limitées. Sur la coupe, teinte un peu pâle.

Rate légèrement augmentée de volume ; pas de dépôt à sa surface.

Reins. — Infiltration par du liquide brunâtre du tissu cellulaire périrénal. Sur la coupe, pâleur de la substance corticale.

Péricarde rempli de sérosité un peu foncée.

Cœur d'apparence normale, sauf de l'infiltration du tissu cellulaire du sillon interventriculaire.

Poumons légèrement œdématiés.

L'*ensemencement* du liquide intra-péritonéal reste stérile.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Foie. — L'aspect du tissu hépatique est très sensiblement modifié. La disposition trabéculaire générale est conservée, mais les capillaires intra-lobulaires sont excessivement dilatés dans toute la région périsus-hépatique jusqu'au tiers externe du lobule. Par places, ces zones d'ectasie capillaire se réunissent entre elles, de façon à former des zones circulaires très larges au centre desquelles se trouvent l'espace porto-biliaire et une épaisseur plus ou moins grande de tissu hépatique normal ou légèrement congestionné. Les trabécules hépatiques du centre lobulaire sont très amincies; les cellules sont comprimées, aplaties, atrophiées par la dilatation des capillaires. Leur protoplasma est moins granuleux, plus transparent qu'à l'état normal, mais le noyau prend bien les colorants nucléaires. Dans d'autres régions péri-sus-hépatiques, les cellules sont toujours déformées et atrophiées, leur protoplasma est peu ou pas granuleux, à peu près homogène, transparent, vitreux, et leur noyau n'est plus coloré. Ces cellules, bien que très déformées et très aplaties, ont presque partout conservé leur disposition trabéculaire; rarement elles sont disloquées. Ces *foyers de nécrose* occupent toujours la zone péri-sus-hépatique, mais on ne constate pas leur présence dans tous les lobules. Ils sont plus ou moins étendus, intéressant tantôt quelques rangées de cellules seulement, tantôt près du tiers de l'épaisseur du lobule. Leur limite n'est pas très nettement tranchée et à leur périphérie existe une zone où les lésions sont de moins en moins accentuées. Dans les foyers de nécrose, les noyaux des cellules endothéliales des capillaires sanguins ont eux-mêmes perdu leur propriété de se colorer. On ne trouve dans ces régions que les noyaux colorés de quelques leucocytes contenus dans les capillaires. Les cellules hépatiques des régions péri-portales sont saines. Dans les capillaires sanguins

intra-lobulaires existent un assez grand nombre de globules blancs, surtout dans la portion péri-portale du lobule.

Les espaces portes ont des dimensions normales. Leur tissu conjonctif est parfois légèrement infiltré de cellules. Les veines, artères et canalicules biliaires sont intacts.

Les veines sus-hépatiques sont dilatées. Dans les foyers de nécrose les plus accusés, les noyaux de la paroi veineuse ne sont pas colorés.

Reins. — Un assez grand nombre de glomérules sont intacts; les autres présentent de la glomérulite aiguë à différents degrés. Quelquefois on rencontre seulement un léger exsudat granuleux occupant l'espace laissé libre entre le bouquet glomérulaire et la capsule de Bowmann. D'autres fois l'exsudat est plus abondant, les noyaux des cellules de revêtement de la capsule et du glomérule sont gonflés, saillants, arrondis ou ovalaires, la masse protoplasmique qui les entoure est augmentée de quantité; d'autres fois, enfin, ces cellules deviennent plus volumineuses, et dans quelques rares glomérules on en voit une ou deux détachées au milieu de l'exsudat intra-capsulaire. Les noyaux du bouquet glomérulaire ne paraissent pas plus nombreux qu'à l'état normal. Dans les tubes contournés et dans les branches ascendantes de Henle, on trouve aussi des lésions plus ou moins avancées. Dans beaucoup de tubes, les cellules sont intactes; ailleurs elles sont mal limitées, peu ou pas distinctes, tuméfiées, très troubles, mais le noyau est bien coloré; ailleurs, au contraire, elles sont petites, réduites à une sorte de moignon irrégulièrement cubique, à surface libre inégale, à protoplasma très granuleux et fort mal délimité, avec ou sans noyau coloré. Les tubes excréteurs ne sont pas altérés. Le tissu conjonctif intertubulaire et les vaisseaux sanguins ne présentent pas de lésions.

Exp. VII. — Lapin, du poids de 1745 grammes, reçoit en injection intra-péritonéale, 400 grammes de liquide aseptique d'un kyste proligère de l'ovaire du type glandulaire (lapin XII du mémoire cité). Il meurt 18 à 20 heures après l'injection.

Autopsie. — Poids, 1 780 grammes. Légère infiltration non colorée au niveau de la paroi abdominale, brunâtre au niveau des organes génitaux externes. Dans la *cavité peritonéale* se trouve à peu près une cuillerée de liquide brunâtre sale. Dépôt ocre à la surface de l'intestin et du péritoine. Vascularisation exagérée du gros intestin sur lequel existe même par places un piqueté rouge très net. Il est rempli de matières fécales semi-liquides, très fétides. Les parois de l'intestin grêle sont luisantes, épaissies, molles, œdématiées, anormalement vascularisées. La cavité contient une matière liquide, jaunâtre, d'odeur infecte, de consistance sirupeuse avec grumeaux solides plus foncés.

Mésentère épaissi, œdématié ou infiltré.

Foie. — Dépôt ocre à sa surface. Teinte brune du parenchyme très accentuée. Peu de sang s'écoule sur la section.

Rate. — Dépôt ocre à sa surface. Volume à peu près normal; coloration vineuse; consistance un peu molle.

Reins. — Tissu cellulaire péri-rénal un peu infiltré; surface pâle. Pâleur des deux substances corticale et médullaire.

Poumons. — Œdème des deux bases.

Cœur. — Tissu cellulaire des sillons interventriculaire et auriculo-ventriculaire est légèrement infiltré. Myocarde d'aspect macroscopique normal.

L'ensemencement du liquide intra-péritonéal reste stérile.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Foie. — Il présente très peu de lésions. Les capillaires sanguins intra-lobulaires sont légèrement dilatés dans le voisinage de la veine sus-hépatique. Dans ces mêmes régions péri-sus-hépatiques, les cellules du foie conservent leur ordination trabéculaire, leur forme et leur volume, mais assez souvent leur protoplasma est moins granuleux, plus opaque qu'à l'état normal. Leur noyau est toujours bien coloré. Pas d'autres lésions, soit du parenchyme lobulaire, soit des gaines de Glisson.

Reins. — Ils présentent un peu de congestion. Quelques capsules de Bowmann renferment un léger exsudat granuleux. De loin en loin, le revêtement épithélial des tubes sécréteurs présente un faible degré de tuméfaction trouble. Les noyaux sont partout bien colorés.

L'étude comparative des expériences qui précèdent fournit des données précises sur le mode et la durée de résorption du liquide injecté et sur l'avenir des parties solides qu'il contient. Elle montre, en outre, que sous l'influence des injections du contenu des kystes de l'ovaire, des lésions multiples peuvent se produire et intéresser divers organes.

Le liquide injecté se résorbe toujours et complètement lorsque les animaux survivent, ainsi que nous avons eu maintes fois l'occasion de le constater en sacrifiant les lapins plus ou moins longtemps après l'injection (voir : Action des injections intra-péritonéales du contenu des kystes ovariques, *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1898). Cette résorption se fait plus ou moins vite, bien qu'en général elle soit assez rapide.

Dans l'expérience VII, on ne trouve plus, dans la cavité péritonéale, qu'une cuillerée environ de liquide alors qu'on en avait injecté 400 grammes. Dans l'expérience V, au contraire, l'animal meurt 3 jours 1/2 après l'injection et on retire de l'abdomen une quantité de liquide légèrement supé-

rieure à celle qui avait été introduite, mais présentant à peu près les mêmes caractères, ce qui démontre que non seulement la résorption avait été minime ou même peut-être nulle, mais que, en outre, il y avait eu une légère exsudation séreuse. Dans l'expérience VI, la mort survient au bout de 8 jours et le péritoine renferme encore 65 grammes de liquide sur 175 grammes qu'on avait injectés. D'un autre côté, chez le lapin de l'expérience I, mort le 5e jour après l'injection, on ne trouve plus trace de liquide. Il en est de même chez le lapin de l'expérience IV mort au bout de 12 jours et chez celui de l'expérience III sacrifié au bout de 21 jours. Ces différences dans la rapidité de la résorption tiennent vraisemblablement à la nature du liquide injecté, à sa composition et à son action plus ou moins violente sur la séreuse péritonéale.

La résorption du produit kystique injecté se fait en deux temps. La partie liquide se résorbe tout d'abord, laissant se déposer la partie solide qui ne disparaît que plus tard. Chez le lapin de l'expérience VII, mort rapidement en 18 ou 20 heures, la partie solide est déposée sous forme d'une masse granuleuse de couleur ocre à la surface du péritoine. Chez le lapin de l'expérience VI, mort au bout de 8 jours, outre une assez grande quantité de liquide, il existe dans le péritoine une masse assez foncée dont la consistance rappelle celle d'un caillot sanguin récent. Dans la cavité péritonéale des lapins I et IV il n'y a plus trace de liquide, mais on y trouve des masses de volume et de forme variables, de coloration jaunâtre, qui ne sont évidemment que les portions solides du produit kystique injecté.

Au bout d'un temps plus ou moins long, ces masses arrivent à disparaître elles-mêmes. Il n'en existait pas de traces chez le lapin III tué 21 jours après l'injection, ni chez ceux tués plus tardivement encore (voir mémoire déjà cité).

Les lésions du foie déterminées par les injections intrapéritonéales du contenu des kystes de l'ovaire sont de deux ordres : *lésions parenchymateuses*, *lésions de sclérose*. Les lésions parenchymateuses, de beaucoup les plus fréquentes, consistent en des lésions de *nécrose cellulaire*. Mais cette

nécrose semble se produire suivant deux processus différents : un processus de dégénérescence granulo-albuminoïde comme dans l'expérience I, un processus de dégénérescence hyaline comme dans l'expérience II. Isolés dans ces deux cas, ces deux processus sont différemment associés dans les autres expériences. Enfin, le foie du lapin de l'expérience III est le siège d'un léger degré de *sclérose* qui, débutant par l'espace porto-biliaire, envahit plus tard le lobule et les fissures interlobaires.

Les reins n'échappent pas non plus à l'action toxique des liquides des kystes de l'ovaire injectés dans la cavité abdominale des lapins, et, comme dans le foie, les lésions qu'ils présentent sont de deux ordres : *lésions parenchymateuses* et *lésions de sclérose*. Les premières sont les plus fréquentes et existent presque toujours seules. Les secondes n'ont été observées que dans un cas (expérience III) et elles coexistaient avec des altérations épithéliales. Chez le même lapin existait, nous l'avons déjà dit, de la sclérose du foie.

Les différentes lésions que nous venons de décrire présentent les plus grandes ressemblances avec les lésions infectieuses ou toxi-infectieuses ; mais l'absence d'agents microbiens dans la cavité péritonéale de nos animaux nous autorise à ne pas leur attribuer une origine infectieuse. Aussi croyons-nous pouvoir les rapporter simplement à l'action toxique des liquides injectés.

Souvent il n'y a pas de lésions de la séreuse péritonéale; mais, cependant, il n'est pas exceptionnel d'en rencontrer. Nous avons noté de la vascularisation anormale du péritoine, du mésentère, des anses intestinales, une fois même un piqueté hémorrhagique de la séreuse, particulièrement accentué à la surface de l'estomac. Le tissu cellulaire sous-séreux peut être infiltré de sérosité jaunâtre ou grisâtre. Cette infiltration peut s'étendre au tissu cellulaire périrénal, au tissu cellulaire sous-cutané des régions abdominale, thoracique, axillaire, et au tissu cellulaire du médiastin et du cou.

Plusieurs fois nous avons trouvé un épanchement séreux dans le péricarde et dans les plèvres.

VI

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA CLAVELÉE
(VARIOLE OVINE)

PAR MM.

Ch. MOREL et **H. VALLÉE**

Agrégé à la Faculté de médecine Répétiteur à l'École vétérinaire
de Toulouse.

Les altérations des téguments que l'on observe chez les animaux atteints de clavelée, les lésions viscérales qu'on trouve à l'autopsie des moutons qui ont succombé à cette affection sont connues des vétérinaires depuis les travaux de Gilbert [1] et d'Hurtrel d'Arboval [2]. M. Galtier [3], MM. Nocard et Leclainche [4] en donnent, dans leurs traités classiques, une description à laquelle il n'y a rien ou presque rien à ajouter si on se borne à l'étude de ces lésions sur la table d'autopsie. L'étude histologique de ces altérations est, au contraire, des plus incomplètes. Ayant eu récemment l'occasion d'observer une épidémie de clavelée extrêmement grave, nous avons tenté de combler cette lacune en décrivant dans ce mémoire les lésions microscopiques de la variole ovine

Nos autopsies ont été pratiquées au laboratoire dans d'excellentes conditions. Pour éviter toute altération cadavérique, les animaux malades ont été sacrifiés pendant la période agonique et les parties d'organes destinées à l'exa-

1. Gilbert, *Instructions sur le claveau des moutons*, 1798.
2. Hurtrel d'Arboval, *Traité de la Clavelée*. Paris, 1822.
3. Galtier, *Traité des maladies contagieuses et de la police sanitaire des animaux domestiques*. Paris, 1897.
4. Nocard et Leclainche, *Les maladies microbiennes des animaux*. Paris, 1898.

men microscopique ont été fixées immédiatement, soit par le sublimé, soit par le liquide de Flemming.

Les lésions de la clavelée peuvent intéresser le tégument, les muqueuses apparentes et les organes internes. Dans les *formes régulières* de la maladie, on ne trouve que des altérations cutanées et des muqueuses apparentes (pituitaire, conjonctive). L'évolution simultanée sur le tégument et les viscères ne s'observe que dans les formes graves de la maladie, dans la *clavelée irrégulière*.

Lésions cutanées. — Leur aspect varie selon la gravité de la maladie, la durée de son évolution ou l'époque considérée. On ne peut en donner qu'une description synthétique.

Lorsque l'éruption est grave, elle intéresse toute la surface de la peau; on trouve des pustules sur les parties recouvertes de laine comme sur les régions dénudées. Les pustules qui se sont développées sur les parties laineuses sont très favorables à l'étude de la lésion, protégées qu'elles sont par la toison du malade. Celles, au contraire, que l'on trouve dans les régions dépourvues de laine (face interne des cuisses) évoluent plus vite et sont ordinairement défigurées par les souillures, les contacts auxquels elles sont exposées.

La formation des pustules est toujours précédée de l'apparition de taches ecchymotiques isolées ou confluentes. Le diamètre de ces ecchymoses dépasse rarement 2 centimètres; à leur niveau, le derme s'épaissit, forme une saillie arrondie, l'éruption apparaît. Elle est constituée, au début, par des *papules* dont le diamètre varie depuis celui d'une lentille jusqu'à celui d'une pièce de un franc. Quelles que soient leurs dimensions, ces *papules* ont des bords arrondis et une épaisseur uniforme; les plus petites ont un aspect hémisphérique, celles qui sont plus étendues forment une saillie aplatie.

Ces papules présentent au début une coloration uniforme d'un rouge violacé. A un stade plus avancé, lorsque les éléments éruptifs se transforment en pustules, leur centre pâlit, passe au violet clair. Cette modification est due à l'infiltration des couches profondes de l'épiderme par un liquide roux et

trouble. C'est le produit de sécrétion de la pustule : le *claveau*.

Bientôt, à la partie centrale des pustules, l'épiderme se détache en lambeaux ternes et blanchâtres; la pustule ouverte continue pendant 1 à 2 jours de sécréter du claveau; puis le liquide de sécrétion mêlé aux poussières se concrète, forme sur le derme dénudé des croûtes jaunâtres ou noirâtres. Quand ces croûtes tombent, elles laissent à nu une surface rouge et bourgeonnante qui, si le malade guérit, donne naissance à une cicatrice indélébile.

Presque toujours, l'éruption claveleuse se fait par poussées successives; aussi trouve-t-on habituellement sur le cadavre des pustules à toutes les périodes de leur évolution.

A l'examen microscopique, les lésions claveleuses sont caractérisées au début par de la congestion et de l'œdème des papilles dermiques qui deviennent plus grosses et plus saillantes que normalement. En même temps on voit apparaître des altérations des cellules épidermiques. Ces altérations débutent habituellement dans la partie moyenne de la couche de Malpighi; parfois pourtant elles siègent plus profondément, les cellules de la première rangée de la couche muqueuse restant seules inaltérées.

L'altération des cellules malpighiennes se caractérise au début par de la tuméfaction transparente de leur protoplasma; considérablement augmentées de volume, ces cellules sont comme remplies d'un liquide exsudatif. Bientôt après on reconnaît que leur noyau se colore moins fortement; plus tard il se déforme, ne fixe plus la matière colorante nucléaire, reste complètement incolore, ou bien parfois présente une coloration métachromatique.

Les cellules du *stratum lucidum*, celles de la couche cornée, ne semblent pas altérées.

Au niveau des lésions cutanées, les cellules du *stratum granulosum* ne contiennent pas d'éléidine. L'éléidine se montre, au contraire, plus abondante au voisinage immédiat de la pustule que dans les autres parties du tégument cutané.

A une période un peu plus avancée, le derme sous-jacent

est infiltré par une énorme quantité de leucocytes qui fixent très fortement les matières colorantes. Les cellules fixes du tissu conjonctif présentent leurs caractères normaux; les cellules épithéliales des tubes sudoripares proliférées sont desquamées en partie et remplissent plus ou moins complètement la lumière des tubes.

En même temps les cellules altérées de la couche de Malpighi se déforment, présentent des prolongements anastomosés avec ceux des cellules voisines et forment ainsi une sorte de réseau dans les mailles duquel on voit des leucocytes plus ou moins nombreux et surtout des débris informes de substance chromatique. A cette période les cellules basales de la couche muqueuse ne demeurent pas inaltérées: parfois elles disparaissent en s'aplatissant et en devenant lamellaires; d'autres fois, unies par des filaments aux cellules plus superficielles, elles s'étirent et s'allongent; d'autres fois enfin, repoussées par l'exsudat séreux venant des papilles, elles se détachent du derme sous-jacent sous forme de lambeaux formés d'un nombre plus ou moins grand de cellules.

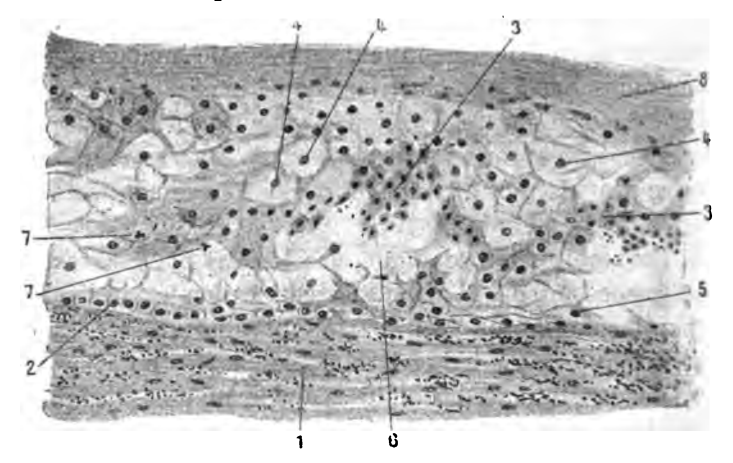


Fig. 1. — Pustule cutanée. (Grossissement : Nachet, obj. 4, oc. 2.)

1, Couche superficielle du derme infiltrée de leucocytes, la plupart de leurs noyaux sont fragmentés ou ont subi la dégénérescence chromatexique. — 2. Cellules de la couche profonde de Malpighi. — 3. Cellules de la couche de Malpighi. — 4. Cellules en tuméfaction transparente. — 5. Cellule malpighienne déformée avec prolongements. — 6. Formation des vésicules. — 7. Leucocyte. — 8. Couche cornée.

Bientôt la vésicule est définitivement constituée. A l'exa-

men microscopique on la voit divisée en loges irrégulières par la présence des racines des poils; très altérées dans tout leur trajet intra-épidermique, ces racines se colorent très mal et paraissent vitreuses; au voisinage immédiat du derme elles sont souvent infiltrées de leucocytes.

Les loges périphériques de la vésicule offrent des altérations analogues à celles que nous avons décrites au premier et au deuxième stade. Les loges situées au centre se montrent remplies de leucocytes polynucléaires, leucocytes dont les noyaux présentent souvent une chromatolyse très intense; parfois elles contiennent un fin réticulum fibrineux.

Au-dessous de la vésicule, le corps papillaire semble nécrosé. Les leucocytes qui infiltraient ses mailles ont subi la dégénérescence chromatexique : le corps cellulaire a disparu ; la chromatine des noyaux persiste en amas agglomérés qui ont conservé la forme de ces noyaux et fixent très fortement les matières colorantes à élection nucléaire. Plus profondément, et autour de la vésico-pustule, on trouve dans le derme une exsudation très abondante de leucocytes polynucléaires.

Enfin, lorsque la vésico-pustule est rompue et que les couches superficielles de l'épiderme, soulevées par l'exsudat, se sont détachées, la lésion aboutit à une petite ulcération de la peau dont le fond est constitué par le derme dénudé et superficiellement nécrosé. A la périphérie de la perte de substance, l'ulcération est taillée comme à l'emporte-pièce dans les couches épidermiques; parfois les couches profondes de l'épiderme sont plus largement détruites que les couches superficielles et ces dernières forment alors une petite collerette qui recouvre en partie la perte de substance.

Examiné au microscope, le claveau tient en suspension quelques cellules, des leucocytes et des granulations de nature variable. On y rencontre presque toujours des staphylocoques.

Les altérations que nous venons de décrire sont très analogues à celles que l'on observe dans la variole et dans la vaccine.

Nodules sous-cutanés. — Cette lésion n'a point été signalée

jusqu'ici ; on ne la trouve que chez certains sujets. Ils présentent à la face interne des cuisses et à la partie supérieure de l'abdomen de petites tuméfactions de la grosseur d'une noix ; ces petites masses roulent sous les doigts et n'adhèrent pas à la peau ou aux tissus sous-jacents. Leur seule situation fait pressentir qu'il ne s'agit pas de ganglions malades ; par l'incision de la peau à leur niveau, on peut s'assurer que ces nodules, noyés dans le tissu conjonctif sous-cutané, n'offrent aucune adhérence, leur énucléation s'effectue avec la plus grande facilité. Incisé, le nodule apparaît d'un blanc nacré, un peu rose, ferme, très dense, homogène. La pression des doigts en fait écouler une sérosité limpide, peu abondante.

A l'examen microscopique, ces nodules sont caractérisés par une accumulation énorme de leucocytes polynucléaires, au milieu desquels on reconnaît quelques gros leucocytes mononucléaires et des lymphocytes. Dans les travées conjonctives, ces leucocytes, serrés les uns contre les autres, sont disposés sans ordre, ils forment une couronne presque toujours continue autour des vésicules adipeuses. Dans les points où le tissu conjonctif sous-cutané contient des fibres musculaires (fig. 2), les cellules migratrices constituent autour de chaque fibre un manchon dont l'épaisseur atteint et parfois dépasse le diamètre de la fibre musculaire. Ces fibres musculaires ne paraissent pas altérées : leur striation transversale et longitudinale est très apparente ; leurs noyaux ne semblent pas plus nombreux que sur les fibres normales.

Les artérioles contenues dans les nodules sous-cutanés présentent très nettement des lésions d'artérite : leurs parois sont infiltrées de leucocytes, les noyaux de leurs cellules endothéliales, augmentés de volume, font une notable saillie dans la lumière vasculaire.

A la périphérie des nodules sous-cutanés, les fibrilles conjonctives sont parfois dissociées par de l'œdème.

A une période plus avancée de la maladie, les noyaux des leucocytes exsudés subissent, par petits foyers isolés, la fragmentation granuleuse, ou plus souvent la dégénérescence chromatexique. Le processus nécrobiotique qui les

atteint ne paraît pas s'étendre aux éléments fixes des tissus : on voit, en effet, au milieu même des foyers de nécrobiose leucocytaire que les fibres musculaires striées et les cellules fixes du tissu conjonctif ont conservé leurs caractères normaux.

M. Nocard a montré tout récemment que ces nodules sous-cutanés étaient des altérations spécifiques de la clavelée. De passage à Toulouse, il a recueilli quelques-uns de ces nodules et en a extrait la lymphe ; celle-ci ensemencée

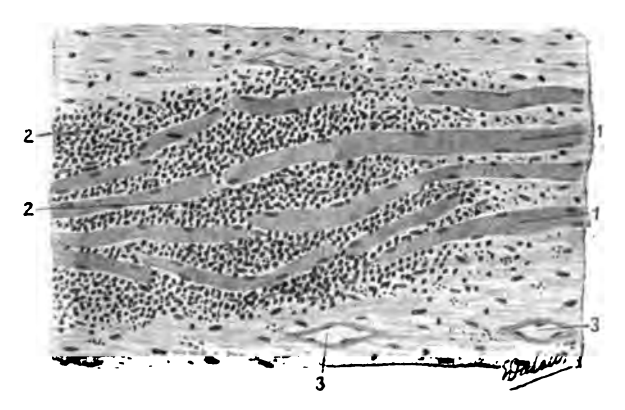


Fig. 2. — Nodule sous-cutané. (Grossissement : Nachet, obj. 4, oc. 2.)
1. Fibres musculaires. — 2. Tissu conjonctif infiltré de leucocytes. — 3. Vaisseau.

sur les milieux ordinairement employés en bactériologie n'a pas donné de culture ; inoculée, elle a provoqué la clavelée expérimentale sous sa forme caractéristique. Il s'agit donc bien de lésions spécifiques. Leur connaissance n'est pas sans intérêt ; elles contiennent en effet du virus pur, exempt des souillures qui sont la règle dans le claveau recueilli dans les lésions de la peau ; ce liquide inoculé dans le cerveau d'un animal réceptif permet d'obtenir une source indéfinie et abondante de virus pur[1].

Appareil digestif. — Dans son *Traité de la Clavelée*, Hurtrel d'Arboval, rapportant les observations de Gilbert et de Lamayran qui signalent des lésions des organes digestifs, met

1. Ed. Nocard, *Bulletin de la Société centrale de Médecine vétérinaire*, 1899, p. 263.

en doute la nature spécifique de ces altérations signalées à nouveau par MM. Galtier, Nocard et Leclainche, ces lésions du tube digestif sont inconstantes; nous ne les avons pas observées.

L'infection expérimentale par le péritoine qui, *a priori*, semble être le mode d'inoculation le plus favorable à la production des lésions des organes digestifs ne provoque pas leur apparition. Le foie et la rate sont exceptionnellement atteints dans ces conditions.

A l'examen microscopique, la rate nous a paru complètement normale. Le foie présente, au contraire, des altérations multiples. Les veines centrales lobulaires, les capillaires radiés qui y arrivent sont dilatés; à un faible grossissement, la coupe rappelle l'aspect du foie cardiaque.

On trouve, en outre, dans quelques rares espaces portes une infiltration leucocytaire assez abondante, et enfin, on voit, surtout au voisinage de la capsule, de petits nodules arrondis constitués par des cellules hépatiques en tuméfaction transparente.

Lésions rénales. — Les lésions des reins sont beaucoup plus constantes. Elles se traduisent pendant la vie par la présence d'albumine dans les urines. Nous les avons observées chez nos malades. L'organe ne paraît pas altéré dans son ensemble. Sa surface offre quelques taches blanchâtres, elles font une très faible saillie sous la capsule. Ces taches correspondent à des foyers de néphrite interstitielle qui s'étendent dans la profondeur du parenchyme rénal.

Au microscope, on reconnaît que les altérations du rein sont multiples et constantes : l'organe est frappé souvent dans toutes ses parties, dans tous ses éléments. Les lésions des glomérules sont habituellement peu marquées : on constate parfois une légère multiplication des noyaux des cellules de revêtement du bouquet glomérulaire et des cellules endothéliales de la capsule de Bowmann; plus rarement celle-ci renferme un léger exsudat granuleux de matière albumineuse.

Les cellules épithéliales des tubes contournés présentent

des lésions variables. Elles peuvent se montrer desquamées, être atteintes de *tuméfaction trouble* ou de *nécrose de coagulation*. Ces altérations sont toujours localisées et atteignent seulement des portions restreintes de quelques tubes. La lésion connue sous le nom d'*abrasion épithéliale* est, au contraire, toujours très étendue ; on la trouve à des degrés divers dans la presque totalité de la substance corticale du rein. Parfois l'abrasion est limitée à la partie libre de la cellule rénale : les tubes urinifères, très élargis, contiennent dans leur lumière de fins détritus fibrillaires ; la partie de la cellule qui persiste semble normale ; son noyau se colore fortement. Parfois, mais rarement, la lésion est plus accentuée ; le noyau a disparu, l'épithélium se trouve réduit à une mince bandelette qui tapisse la membrane basale du tube contourné.

Dans les tubes droits et dans les tubes collecteurs, on voit dans quelques cas une très fine *infiltration graisseuse* de l'épithélium. Plus souvent les cellules épithéliales de ces tubes subissent la *dégénérescence vacuolaire*. Cette altération débute autour du noyau par la formation d'une vésicule transparente qui augmentant de volume s'étend bientôt à tout le protoplasme cellulaire. Pendant que se fait cette vacuolisation, le noyau conserve ses caractères et semble devenir libre lorsque la cellule est complètement détruite.

Ces altérations cellulaires donnent lieu à la formation de cylindres (hyalins, granuleux ou épithéliaux), qui en certains points obturent la lumière des tubes rénaux.

Ces altérations sont très analogues à celles que l'on observe en pathologie humaine dans les reins des diphtériques et des cholériques.

Les lésions du rein claveleux ne sont pas constituées seulement par ces lésions épithéliales ; on trouve, en outre, presque constamment des altérations de néphrite interstitielle. Elles sont caractérisées par la formation de petits foyers d'infiltration leucocytaire. Ils siègent de préférence au voisinage des glomérules ; cependant on peut les trouver loin de ces organes dissociant et comprimant les tubes urinifères de la substance médullaire ou de la substance corti-

cale. Ces foyers présentent la plus grande analogie avec les nodules sous-cutanés et les centres d'infiltration leucocytaire du poumon.

ALTÉRATIONS PULMONAIRES. — Elles sont particulièrement intéressantes et font rarement défaut chez les sujets qui succombent; on les observe à divers degrés de gravité, elles sont parfois très discrètes; dans d'autres cas, au contraire, très étendues. Chez un même sujet on les voit aux stades divers de leur évolution.

Çà et là, on découvre à la surface du poumon de véritables taches ecchymotiques en général assez petites; leur diamètre ordinaire est celui d'une lentille, il dépasse rarement un centimètre. C'est là le stade initial de la lésion.

Au second degré, la lésion claveleuse est nettement constituée et apparaît comme une masse grise, translucide, enchâssée dans le parenchyme pulmonaire. Abondants sous la plèvre, ces nodules peuvent aussi siéger dans la profondeur du parenchyme. Si on incise les lésions sous-pleurales, elles apparaissent coniques, à base extérieure comme un infarctus.

A ce niveau le tissu pulmonaire présente les caractères et la consistance du poumon hépatisé. L'hépatisation cependant paraît peu intense; la lésion, soigneusement détachée des parties saines, surnage lorsqu'on jette le tissu dans l'eau.

Tout autour de ces nodules le poumon est normal ou présente des foyers de broncho-pneumonie lobulaire au début.

Au dernier stade de son évolution, la lésion translucide se montre sous forme d'un foyer blanchâtre, caséeux. Invariablement, cette tache est entourée d'un îlot plus ou moins étendu de broncho-pneumonie.

Les altérations pleurales concomitantes n'offrent rien de spécifique. Les plèvres, congestionnées, renferment un exsudat séreux, parfois sanguinolent, peu abondant.

A l'examen microscopique, les lésions du premier stade sont caractérisées par une dilatation peu marquée des capillaires et une légère infiltration leucocytique des parois alvéolaires.

Au deuxième stade, on voit, à un faible grossissement, qu'elles constituent des nodules ressemblant à ceux que l'on observe dans les broncho-pneumonies. Les nodules sous-pleuraux ont une forme conique, leur base répond à la séreuse. Ils paraissent bien limités; la lésion semble cesser brusquement; à côté d'elle, sans transition, on voit des alvéoles pulmonaires normaux. Pourtant quand les nodules pulmonaires sont très rapprochés les uns des autres, dans les parties relativement saines du parenchyme interposées entre eux, les cloisons interalvéolaires, très épaissies, mesurent parfois 30 à 40 μ.

Au niveau des nodules sous-pleuraux, la plèvre atteint 3 à 4 fois son épaisseur normale; cette lésion est due à l'infiltration de la couche profonde de la séreuse par des leucocytes polynucléaires dont le noyau se colore très fortement par les réactifs.

A un fort grossissement, on reconnaît qu'au niveau des nodules pulmonaires, les altérations du parenchyme sont déjà très accentuées : en beaucoup de points l'épithélium alvéolaire tend à reprendre le type embryonnaire; ses cellules hypertrophiées font une saillie notable dans l'alvéole. En d'autres points les noyaux des cellules de l'épithélium pulmonaire sont augmentés de volume, vésiculeux; leur substance chromatique se trouve refoulée à leur périphérie.

Dans presque tous les alvéoles on voit une masse légèrement grenue, se colorant par l'éosine. Rétracté irrégulièrement par les réactifs, cet exsudat remplit plus ou moins la cavité alvéolaire et présente souvent une forme polyédrique, irrégulière, pourvue de prolongements effilés, qui parfois lui donnent, très grossièrement d'ailleurs, l'apparence d'une cellule géante. Ces exsudats contiennent souvent dans leur masse des leucocytes polynucléaires ou mononucléaires dont les noyaux se colorent fortement encore par les réactifs. Les cloisons interalvéolaires semblent à peu près normales. En quelques points seulement elles sont infiltrées par un nombre considérable de leucocytes.

Au centre même de ces foyers pulmonaires, les divisions bronchiques semblent complètement intactes; leur épithé-

lium a conservé ses caractères normaux; leur lumière ne contient aucun exsudat.

La périphérie des nodules pulmonaires que nous venons de décrire est constituée par une zone de pneumonie épithéliale. A son niveau les cavités alvéolaires sont remplies de cellules desquamées; leurs parois se montrent infiltrées

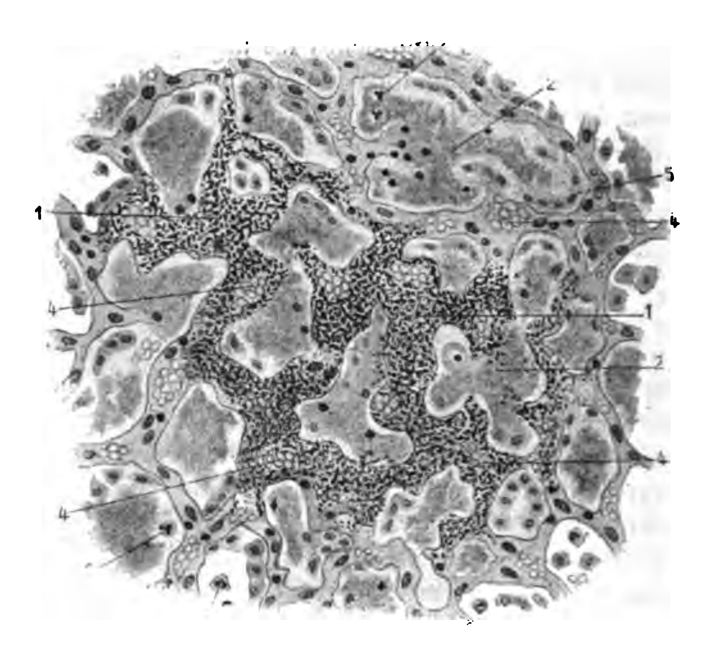


FIG. 3. — Poumon (2e stade). (Grossissement : Reichert, obj. 6, oc. 2.)
1. Cloisons interalvéolaires infiltrées de leucocytes. — 2. Exsudat intra-alvéolaire 3. Leucocytes polynucléaires. — 4. Globules rouges. — 5. Endothélium pulmonaire.

de nombreuses cellules embryonnaires : on reconnaît aussi dans cette zone une infiltration leucocytaire très marquée dans les gaines lymphatiques des artérioles.

Entre les nodules, le parenchyme pulmonaire a conservé ses caractères normaux : en certains points pourtant on voit, complètement isolés au milieu d'alvéoles normaux, de petits foyers irrégulièrement arrondis, dont les dimensions peuvent atteindre 1/3 de millimètre. Ces foyers siègent habituellement dans l'épaisseur des parois alvéolaires; on en trouve parfois aussi sous la plèvre; ils sont constitués

par une accumulation de leucocytes polynucléaires au milieu desquels on distingue quelques gros leucocytes mononucléaires. Au microscope, ces amas leucocytaires ressemblent assez bien à de petits ganglions lymphatiques; mais ils ne sont pas formés par des lymphocytes, et l'absence du tissu réticulé d'une part, et, d'autre part, leur siège dans l'épaisseur des parois alvéolaires, loin des divisions bronchiques, ne permet pas de les considérer comme des organes lymphoïdes. Il nous semble probable qu'ils ne sont rien autre chose que des nodules inflammatoires analogues à ceux que nous avons déjà décrits dans le tissu conjonctif sous-cutané et dans les reins.

Dans les parties du poumon demeurées saines, les ramifications des divisions bronchiques sont complètement normales, pourtant parfois on voit dans la lumière des bronches déjà volumineuses, des amas analogues à ceux que nous avons décrits dans les cavités alvéolaires des nodules pneumoniques. A leur niveau, l'épithélium bronchique ne présente aucune altération : aussi nous semble-t-il très vraisemblable que ces amas ne sont rien autre que des exsudats alvéolaires, qui ont pénétré dans les bronches sous l'influence des efforts respiratoires.

Arrivées au troisième stade les altérations pulmonaires se montrent étroitement localisées et limitées. A un faible grossissement on voit qu'elles sont constituées par une masse complètement nécrosée entourée à sa périphérie par une zone concentrique formée par 4 ou 5 rangées d'alvéoles pulmonaires. Ces alvéoles forment autour de la partie centrale nécrosée une bande très fortement colorée par les réactifs.

Sur les préparations colorées par l'hématoxyline, toute la partie nécrosée se montre complètement incolore : on y distingue assez facilement encore les cloisons interalvéolaires et l'exsudat qui, au deuxième stade, remplissait les cavités aériennes; mais tous ces éléments se montrent avec une apparence terne, homogène et vitreuse qui se teinte uniformément et légèrement par l'acide picrique ou par l'éosine. On ne reconnaît plus aucune trace de noyaux, ni dans les alvéoles, ni dans leurs parois, ni dans les vaisseaux qui

rampent dans les travées conjonctives. Au centre de la lésion, la nécrose est complète et totale, aucun élément cellulaire n'a survécu. Sur les pièces fixées à la liqueur de Flemming et colorées à la safranine, on distingue de fines granulations (poussière de noyaux) colorées en rouge.

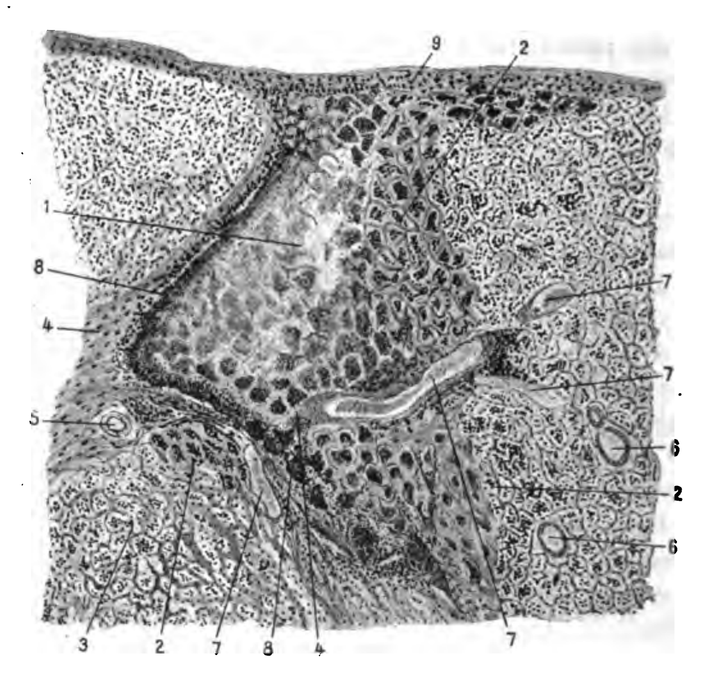


Fig. 4. — Poumon (3e stade). (Grossissement : Zeiss, obj. *a* 3, oc. 3.)

1. Zone centrale du nodule nécrosé. — 2. Zone de pneumonie épithéliale. — 3. Alvéoles pulmonaires remplis de leucocytes. — 4. Cloisons conjonctives. — 5. Artère pulmonaire. — 6. Bronches. — 7. Veines pulmonaires. — 8. Infiltration leucocytaire : la plupart des noyaux des leucocytes sont en dégénérescence chromatexique ou sont fragmentés. — 9. Plèvre.

A un fort grossissement, la zone fortement colorée qui entoure la masse nécrosée présente les particularités suivantes : les cavités alvéolaires et leurs parois contiennent des noyaux en dégénérescence chromatexique et une énorme quantité de débris nucléaires, formant de petites granulations, de forme irrégulière, qui ont fixé avec intensité la matière colorante. Ces débris de substance chromatique sont tellement nombreux que c'est à peine si, en certains

points, on arrive à reconnaître entre eux une petite quantité de substance granuleuse, vaguement fibrillaire, faiblement colorée par l'éosine.

A ce stade, les altérations que nous venons de décrire ne sont pas complètement systématisées aux lobules primitivement atteints. En certains points, elles atteignent les grandes travées conjonctives du poumon et en dehors d'elles frappent une portion limitée du parenchyme voisin.

Au niveau des nodules sous-pleuraux, la plèvre nécrosée est recouverte par une mince fausse membrane fibrineuse, englobant dans ses mailles des leucocytes nombreux.

Sur les préparations colorées à la thionine, on voit, au niveau des foyers nécrotiques pulmonaires, des amas de longs filaments enchevêtrés les uns dans les autres. Ces filaments extrêmement fins, légèrement ondulés, présentent de 30 à 50 μ de longueur. Ce sont vraisemblablement des leptothrix : ils sont aussi très abondants dans les parties nécrosées de la plèvre et dans les espaces lymphatiques des travées conjonctives du poumon, quand ces travées se trouvent en partie englobées par le processus nécrotique.

En dehors des foyers de nécrose, le parenchyme pulmonaire présente des altérations très marquées. A leur voisinage immédiat, on relève des altérations de pneumonie épithéliale; les alvéoles sont comblés par les cellules épithéliales desquamées ou parfois par des cellules, à gros noyaux de forme irrégulière, munies de prolongements, et qui sont vraisemblablement des cellules à poussières.

Plus en dehors, les alvéoles sont remplis de leucocytes (leucocytes polynucléaires avec quelques gros leucocytes mononucléaires).

Les divisions bronchiques ne sont pas reconnaissables dans les foyers nécrotiques. En tous les autres points du parenchyme pulmonaire, elles se montrent souvent entourées d'un manchon de leucocytes, mais presque toujours elles ont conservé leurs caractères normaux; leurs cellules présentent leur aspect habituel, parfois cependant on observe une légère infiltration leucocytique entre les cellules de leur membrane épithéliale.

En résumé, les altérations précédemment décrites sont des lésions de pneumonie lobulaire. Elles présentent comme caractère particulier, les différenciant des pneumonies lobulaires que l'on observe habituellement, l'intégrité presque absolue de l'appareil bronchique. Il semble que le virus atteigne directement les alvéoles pulmonaires sans léser au préalable les cellules épithéliales des petites bronches.

Les lésions alvéolaires sont essentiellement caractérisées : au début par l'épanchement d'un liquide albumineux dans leur cavité ; plus tard, les parties atteintes sont envahies par une énorme quantité de leucocytes qui, rapidement, sont frappés par un processus nécrotique étendu à toute la masse et à tous les éléments du foyer de pneumonie lobulaire.

Il est vraisemblable que la nécrose pulmonaire est amenée directement par l'action du virus claveleux.

Les leptothrix qu'on trouve dans ces foyers de nécrose n'ont probablement aucun rôle dans leur formation : ils n'apparaissent et ne pullulent que dans les portions du parenchyme pulmonaire déjà frappées de mort.

Ganglions. — Chez tous nos animaux d'étude, nous avons retrouvé des lésions ganglionnaires ; les ganglions superficiels, les ganglions des médiastins, ceux de la voûte lombaire, des mésentères sont œdématiés, ramollis, friables, rougeâtres, congestionnés. Ces altérations sont constantes.

A l'examen microscopique, on voit que ces ganglions sont parcourus par des capillaires très nombreux, extrêmement dilatés. En certains points, par leur confluence, ils donnent au tissu ganglionnaire l'aspect d'un angiome. Le diamètre de ces vaisseaux atteint et souvent dépasse 40 μ. Les follicules et les cordons folliculaires des ganglions renferment dans leur tissu réticulé des leucocytes mononucléaires en nombre beaucoup plus considérable que dans les ganglions normaux.

A l'autopsie des animaux que nous avons observés, nous n'avons trouvé de lésions qui méritent de retenir l'attention ni dans les centres nerveux, ni dans l'appareil circulatoire.

VII

RECHERCHES SUR LE PNEUMOCOQUE ET SES TOXINES

PAR

Paul CARNOT et Louis FOURNIER

(PLANCHE VI.)

La plupart des travaux relatifs au pneumocoque ont trait à ses conditions biologiques et aux lésions qu'il détermine. Beaucoup plus rares sont les recherches concernant, non plus le micro-organisme vivant, mais les substances qu'il sécrète et qui, pourtant, semblent jouer un rôle pathologique considérable.

Cette pénurie de recherches concernant les toxines pneumococciques tient probablement à deux causes : d'une part, il est difficile de conserver quelque temps, en cultures, un pneumocoque vivant et virulent, et par conséquent d'en obtenir une sécrétion active; d'autre part, les seules toxines pneumococciques que nous connaissions jusqu'à présent, sont douées d'une faible toxicité globale; et, si les lésions qu'elles déterminent, principalement au niveau du système cardio-musculaire, sont très nettes et, en partie, comparables à celles que l'on observe au cours de la pneumonie humaine, elles n'entraînent pas une mort rapide avec le cachet précis et saisissant auquel nous ont habitués les toxines diphtériques et tétaniques : d'où une certaine hésitation, dans notre concept général de ces toxines, qui fait que nous ne savons pas si la médiocre intensité de leur action et la faiblesse de leur toxicité proviennent de leur nature même ou de l'insuffisance des méthodes employées pour les obtenir.

Dans ce travail, nous étudierons d'abord différentes mé-

thodes, susceptibles de mieux conserver la vitalité et la virulence des cultures pneumococciques, susceptibles, par là même, de fournir une toxine plus active.

Puis, après quelques remarques sur les infections pneumococciques, nous comparerons les lésions qu'elles provoquent à celles provoquées par les toxines.

Dans un prochain mémoire, nous compléterons l'étude physiologique et pathologique de ces toxines.

REMARQUES SUR LA CULTURE DU PNEUMOCOQUE; EMPLOI DES MILIEUX AU SYSTÈME NERVEUX; EMPLOI DES MILIEUX DIALYSEURS; MODES DE PRÉPARATION DE LA TOXINE PNEUMOCOCCIQUE.

Le caractère le plus saillant du pneumocoque, caractère que l'on retrouve en clinique et au laboratoire, dans les cultures aussi bien que dans l'organisme vivant, est sa fragilité relative : les moindres changements thermiques ou chimiques influent sur son développement, et l'on doit s'attendre à de très grandes variations dans sa virulence, suivant les milieux où on l'ensemence.

La vitalité et la virulence du pneumocoque dépendent, du reste, en grande partie de l'échantillon employé. Certains pneumocoques sont peu résistants : cultivés en bouillon ordinaire, ils meurent spontanément au bout de deux jours : ce sont là de mauvais sujets d'étude et mieux vaut les rejeter. C'est ainsi que nous avons obtenu, dans un cas de coryza pneumococcique observé chez l'homme, un pneumocoque typique, prenant le Gram et tuant la souris; mais ce micro-organisme mourait dès le 2[e] jour en bouillon, et même les repiquages fréquents n'ont pu parvenir à le maintenir vivant au delà de quelques jours. Du reste, le coryza lui-même dura très peu de temps : il s'agissait donc d'une espèce pathogène éminemment fragile.

Par contre, certaines variétés sont beaucoup plus vivaces, il en est que l'on conserve en bouillon simple pendant plusieurs semaines : leur virulence même diminue peu rapidement. Ces pneumocoques poussent, quelquefois, sur gélatine à la température ordinaire. Il est bien évident que

ces pneumocoques sont les plus favorables pour l'étude et l'obtention de la toxine.

Mais si une grande importance dans le pouvoir prolifératif et pathogène du pneumocoque doit être attribuée à la variété microbienne que l'on emploie, on peut dire que, le plus généralement, sa vitalité et sa virulence ne persistent, dans les cultures, que pendant quelques jours. Sur milieux ordinaires, en particulier, si le pneumocoque se développe rapidement et assez abondamment, très rapidement aussi, il perd sa virulence, puis sa vitalité, à moins qu'on ne l'ensemence à nouveau sur un autre tube du même milieu. Pour améliorer les conditions de culture de ce micro-organisme, on doit donc se demander, tout d'abord, ce qui provoque aussi vite un tel arrêt de développement.

A priori, deux hypothèses peuvent être invoquées à ce sujet : ou bien le milieu de culture, bon pendant les premiers jours puisque le développement y est rapide, s'épuise rapidement, ou bien le pneumocoque lui-même élabore des produits nocifs qui en déterminent l'auto-intoxication.

Ces deux hypothèses peuvent servir de point de départ à deux ordres de perfectionnements, concernant les procédés de culture du pneumocoque : S'agit-il d'un épuisement rapide du liquide? on doit alors s'efforcer d'obtenir des milieux très riches et très nutritifs : ceux qui se rapprochent de l'organisme sont, à ce point de vue, les meilleurs. On connaît déjà les remarquables qualités des milieux au sang; nous avons, de même, utilisé avec succès les milieux à la substance cérébrale, etc. S'agit-il d'une auto-intoxication? on peut alors songer, soit à neutraliser l'acidité de la culture, comme le conseillent Wurtz et Mosny; soit, d'une façon plus générale, à éliminer les toxines au fur et à mesure de leur formation : c'est à quoi nous sommes arrivés, par la précipitation et la fixation graduelles de ces toxines, au moyen de phosphate de chaux naissant au sein de la liqueur, ou mieux encore par la dialyse progressive de ces mêmes produits, en nous servant de cultures effectuées à l'intérieur de parois dialysables, quoique imperméables aux microbes. A vrai dire, comme nous le verrons, la plupart de ces

procédés sont mixtes, et utilisent à la fois la richesse nutritive du milieu et l'élimination des déchets.

Les milieux au sang, dont nous nous sommes très fréquemment servis, sont excellents à plusieurs titres. Ils sont bien connus, sous différentes formes, soit que l'on conserve simplement, en pipettes closes, le sang complet d'un animal ayant succombé à une septicémie pneumococcique, soit que l'on fasse l'ensemencement sur le sang dissocié recueilli aseptiquement : sérum de lapin (Mosny); sang défibriné (Gilbert et Fournier), sang peptoné incoagulable, gélose au sang, sang de jeune lapin (Bezançon et Griffon), etc. La vitalité du pneumocoque se maintient pendant assez longtemps dans ces milieux; sa virulence même peut persister; mais ces milieux sont d'une préparation relativement compliquée.

Nous avons cherché d'autres milieux organiques d'une obtention plus simple, et plus faciles à se procurer en abondance; nous avons, entre autres, utilisé, dans ce but, le système nerveux : on sait quelle est sa richesse en éléments nutritifs de réserve, facilement transformables : on sait, d'autre part, que différents corps phosphorés, différentes lécithines agissent, d'une façon très générale, sur le développement du protoplasma vivant; on sait, enfin (telle est du moins l'interprétation actuelle des expériences de Wassermann et Takaki), que différentes toxines sont fixées et neutralisées par la substance cérébrale : elles peuvent être ainsi soustraites au milieu de culture. Quoi qu'il en soit, les cultures de pneumocoque sur cerveau nous ont donné de bons résultats : nous en conservons qui sont encore actuellement vivantes après plus de 7 mois. Nous avons utilisé surtout les cerveaux d'homme et de lapin, ceux de chien paraissent moins favorables. La préparation de ces milieux est simple; elle peut, du reste, être modifiée de différentes façons :

Lorsque nous avons voulu utiliser la substance cérébrale recueillie aseptiquement à l'état frais, nous avons procédé de la façon suivante : La région occipitale d'un animal récemment sacrifié étant dénudée, on met à découvert la

mince membrane transparente qui sépare le crâne de la première vertèbre, puis, sur une pointe de feu, on ponctionne avec une pipette soufflée, dont l'extrémité ne soit pas trop fine, et que l'on dirige du côté du cerveau; l'aspiration, combinée à différents mouvements de va-et-vient et de torsion, suffit à broyer la pulpe cérébrale et à remplir la pipette; les fragments de cerveau sont généralement délayés dans du liquide céphalo-rachidien. Parfois, la rupture d'un vaisseau occasionne l'introduction d'un peu de sang, ce qui n'est nullement une condition défavorable.

En pareil milieu, nous avons pu conserver divers pneumocoques vivants pendant plusieurs mois : c'est ainsi que deux pneumocoques, ensemencés ainsi les 12 et 19 septembre 1899, sont encore très vivants le 20 avril 1900, et, repiqués, donnent après 7 mois des cultures abondantes. On remarque, après ce long temps, que les pneumocoques, encore colorables, sont généralement et presque uniquement logés dans des débris encore reconnaissables de cellules cérébrales, qu'ils entament et creusent progressivement. Du reste nous avons plusieurs fois utilisé l'extrait frais de cerveau, filtré à la trompe, à travers bougie Chamberland; mais ce milieu, dans lequel le pneumocoque se développe très bien, le conserve moins longtemps que l'extrait complet. La présence même des cellules et de leurs substances insolubles est donc utile; aussi, donnons-nous la préférence, pour les milieux cérébraux, à l'extrait complet, contenant, à la fois, les parties solubles et insolubles; moins élégants que les milieux filtrés, ils nous ont paru supérieurs pour la conservation prolongée du pneumocoque.

Pour préparer des milieux artificiels, stérilisés par la chaleur, nous procédons très simplement : on prélève un cerveau frais que l'on écrase sur un tamis, on additionne de bouillon ou d'eau salée physiologique, après une courte macération dans un endroit très frais, on additionne de sel (et, si l'on veut de peptone, de glucose, etc.), et l'on passe à l'autoclave. On neutralise et l'on filtre, si l'on veut avoir un milieu homogène; si l'on veut avoir le milieu complet, on distribue simplement dans divers récipients et l'on stérilise

à nouveau. On peut faire digérer la macération de cerveau avec un pancréas frais ou avec tout autre ferment digestif. On peut aussi faire des milieux solides en incorporant de la gélose à ces milieux liquides.

Les extraits de cerveau étant d'excellents milieux de culture, non seulement pour le pneumocoque, mais pour beaucoup d'autres micro-organismes [1], il y a intérêt à ne se servir, même pour les milieux chauffés à l'autoclave, que de cerveaux très frais et macérés peu de temps.

Les milieux cérébraux, stérilisés par la chaleur, se sont, eux aussi, montrés très favorables à la culture du pneumocoque, et, d'une façon générale, ils le gardent vivant, plusieurs mois. Malheureusement, la virulence diminue progressivement. Tous les milieux connus jusqu'ici présentent, du reste, plus ou moins cet inconvénient; et l'on sait que, même mis en capote dans le péritoine d'un lapin, le pneumocoque reste vivant, mais perd progressivement sa virulence.

La méthode des cultures sur cerveau rendra donc surtout service lorsqu'on désirera conserver longtemps un pneumocoque vivant.

Bien différente est la méthode des *milieux dialyseurs*, que nous allons maintenant décrire : elle consiste à cultiver le pneumocoque en milieux ordinaires, mais à l'intérieur d'un vase dont les parois dialysables laissent évacuer les toxines et se renouveler les substances nutritives.

Or il est intéressant de voir que ces deux conditions suffisent à donner au pneumocoque différentes propriétés qu'il n'avait pas dans une culture ordinaire, sur un milieu pourtant identique. C'est ainsi qu'il conserve généralement sa capsule, pousse beaucoup plus gros et plus abondant : sa

1. Nous avons ensemencé, sur ces milieux cérébraux, la plupart des micro-organismes usuels. La plupart y poussent très bien, souvent avec quelques caractères un peu spéciaux sur lesquels nous reviendrons un jour. Le bacille de Koch, notamment, pousse sur ces milieux, avec une vitalité moyenne, mais en formant parfois des colonies très grasses et molles sur milieux solides, et des voiles gras opaques, porcelaniques, assez épais, sur milieux liquides. En cultures, nous n'avons pas obtenu de formes actinomycosiques analogues à celles trouvées, *in vivo*, par Babes, au niveau du cerveau.

vitalité se conserve très longtemps et sa virulence persiste beaucoup mieux.

Enfin, ce procédé peut servir à recueillir aseptiquement, dans le vase extérieur, les toxines éliminées par dialyse, très diluées il est vrai, mais qu'il suffit de concentrer dans le vide pour les ramener au volume initial.

Cette méthode peut enfin servir, avec plusieurs sacs dialysables plongeant dans le même récipient, à étudier les symbioses de plusieurs micro-organismes dont les cultures restent pures et qui n'échangent entre elles que leurs toxines.

Le dispositif expérimental peut être varié à l'infini; ordinairement, nous nous sommes servis (fig. 1) de sacs collodionnés, du calibre d'un tube à essais ou d'un petit ballon; ils sont rattachés à des tubes de verre, renflés à leur extrémité, par une ligature serrée à la soie, la jointure étant reconnue imperméable; ces tubes de verre doivent être assez larges pour rendre les ensemencements et les prises répétées faciles; le bouchon d'ouate qui les ferme doit pouvoir être enlevé et remis facilement; aussi avons-nous l'habitude de le monter sur une tige de laiton, qui offre un axe de résistance et lui donne une certaine rigidité.

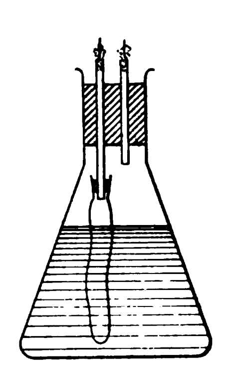


Fig. 1.

Le ballon extérieur doit toujours être d'une capacité notablement supérieure à celle du sac. On peut employer de larges tubes à essai, des flacons d'Erlenmeyer, etc. Quant à l'obturation des deux systèmes concentriques, elle peut être réalisée, soit par de la ouate assez serrée, soit par un bouchon de caoutchouc à deux trous, bien stérilisé : Dans un des trous passe le tube de verre en communication avec le sac et surmonté de son bouchon d'ouate monté; dans l'autre passe un deuxième tube de verre qui permet aux pressions extérieures et intérieures de s'équilibrer et de ne pas aplatir le sac, qui permet, d'autre part, de faire des prises et des renouvellements du liquide extérieur. Après stérilisa-

tion, on paraffine le bouchon et l'on coiffe d'une capote de caoutchouc pour éviter l'évaporation.

On peut remplir le sac et le vase extérieur d'un seul et même liquide, de bouillon peptoné, par exemple. On peut aussi user de milieux différents, et par exemple remplir le sac de sérum, de liquide d'ascite ou de sang liquide, et le vase extérieur de bouillon ordinaire.

Ce procédé de culture a été employé par nous pour différentes espèces de micro-organismes. Nous ne parlerons ici que des résultats acquis avec le pneumocoque :

Lorsque l'on ensemence le sac intérieur avec du pneumocoque, celui-ci pullule avec une abondance considérable et déjà, après quelques heures, l'intérieur du sac est absolument trouble; cette culture est très vivace; les pneumocoques sont remarquables, d'une façon générale, par leurs grandes dimensions : ce sont des pneumocoques géants.

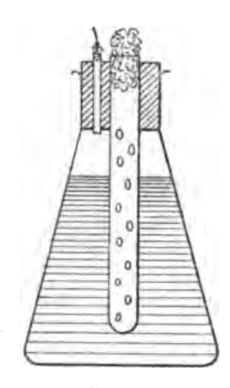


Fig. 2.

Notons, de plus, que très généralement, surtout si l'on part de pneumocoques virulents, on observe des capsules très nettes, qui se conservent longtemps, bien que le milieu de culture ne soit, en somme, que du bouillon ordinaire.

La vitalité du pneumocoque se conserve très longtemps : ainsi nous conservons encore actuellement un pneumocoque vivant qui date du mois d'octobre.

Avec notre dispositif, on peut facilement, de temps en temps, tous les mois, par exemple, renouveler le liquide extérieur sans toucher à la culture : on décante avec un ballon-pipette l'ancien bouillon contenant la toxine et on le remplace par du bouillon neuf; le pneumocoque du sac peut être alors conservé presque indéfiniment[1].

1. Parfois cependant, il est une cause d'échec que nous avons constatée : la culture intérieure dépose un très abondant précipité qui tombe le plus souvent au fond du sac, mais qui peut se déposer uniformément le long des parois en les tapissant et les rendant imperméables : alors les échanges se font mal, et l'on se trouve ramené aux conditions d'une culture ordinaire, à moins

Ces milieux à dialyse, qui constituent une méthode générale de culture, sont donc capables de conserver facilement pendant un très long temps un pneumocoque vivant. Le conservent-ils virulent? à ce propos nous avons noté d'assez grosses différences suivant les échantillons : Certains pneumocoques s'y sont maintenus virulents pendant plusieurs mois; pour d'autres, au contraire, la virulence a fléchi dès les premières semaines. Sans édicter à cet égard une règle générale, nous pouvons dire que la virulence se conserve relativement mieux dans les milieux à dialyse que dans les autres milieux de culture. Nous verrons ultérieurement que, par l'adjonction de certains micro-organismes, de certaines levures notamment au liquide extérieur, on peut conserver, à l'intérieur du sac, une culture pure de pneumocoques dont la virulence se conserve ou même s'accroît. Différents passages par cultures associées semblent exalter progressivement la virulence, comme différents passages par l'animal. D'autres symbioses, au contraire, diminuent très rapidement cette virulence. Peut-être, lorsque ces études seront plus avancées, aurons-nous aussi une technique susceptible de rendre pratiquement des services.

Les milieux à dialyse peuvent aussi servir à la préparation de la toxine : car nous avons pu constater que le liquide extérieur, contenant les principes solubles dialysables à l'exclusion de tout micro-organisme, jouit de propriétés morbides très nettes. Cette constatation était nécessaire; car les lois de la dialyse à travers les parois de collodion sont encore assez mal connues : certaines substances, l'hémoglobine notamment, y dialysent difficilement ; et l'on pouvait se

que, très délicatement, avec une boucle de platine, on ne ramone la paroi du sac.

Une autre cause d'échec, relativement assez fréquente, tient au passage des micro-organismes à travers le sac : on en est immédiatement averti par le trouble qui se manifeste dans le vase extérieur. Mais cette cause d'échec est d'autant plus rare que l'on a davantage l'habitude des sacs collodionnés : il ne faut les faire ni trop minces ni trop épais, et l'on doit laisser l'éther disparaître complètement par lavage sous un courant d'eau avant de stériliser par la chaleur.

Pour remédier en partie à ces causes d'échec, nous employons, depuis peu, de simples tubes de verre perforés, que nous trempons dans une solution de collodion, de façon à tapisser les ouvertures de parois dialysables (fig. 2); la technique est ainsi simplifiée et les causes d'échec en partie évitées.

demander si les toxines, que l'on a tendance à rapprocher des diastases, ne seraient pas arrêtées, de même que ces dernières, par la paroi homogène de nitro-cellulose? Du reste, le seul fait que nous puissions affirmer, est que le liquide dialysé produit des lésions voisines de celles occasionnées par le pneumocoque vivant. Mais il se peut que d'autres produits, sécrétés en même temps, ne dialysent pas, ou restent fixés au corps même des microbes. Lorsque nous parlerons des toxines dialysées, nous n'aurons donc pas la prétention d'y englober tous les produits de la vie microbienne.

Pour préparer la toxine, il suffit de prélever aseptiquement le liquide du vase extérieur, puis de le concentrer dans le vide : en effet, le milieu extérieur ayant beaucoup dilué les sécrétions, si la culture occupe dans le sac 10 centimètres cubes et le liquide du vase extérieur 100 centimètres cubes, il sera bon de concentrer ce dernier, de façon à le ramener au volume occupé par la culture : cette opération se fait aseptiquement, à la température ordinaire, au travers du bouchon d'ouate protecteur, dans une cloche remplie de chlorure de calcium et reliée à une trompe à eau; elle est souvent un peu longue.

Un autre procédé de concentration, fondé sur un tout autre principe, nous a donné de bons résultats : il consiste à faire naître, au sein de la liqueur, un abondant précipité de phosphate de chaux qui entraîne avec lui, lorsqu'il se rassemble, une grande partie des toxines. Pour arriver à ce résultat, on ajoute successivement, à la culture, quelques gouttes d'une solution concentrée de phosphate de soude, puis quelques gouttes d'une solution de chlorure de calcium : ce précipité, ainsi déterminé, peut être rassemblé par centrifugation. Les toxines sont, en grande partie du moins, entraînées par le précipité; car, une fois le liquide décanté, même après plusieurs lavages à l'eau distillée, le phosphate de chaux, ainsi débarrassé de toutes traces de la liqueur initiale, puis injecté à un animal, possède les mêmes propriétés pathologiques que la toxine pure.

Du reste, une pareille constatation, qui peut avoir un

intérêt pratique pour la préparation de la toxine, ne peut guère nous éclairer sur sa nature chimique. Du fait que les diastases présentent aussi cette propriété, on ne peut pas conclure à un rapprochement : beaucoup d'autres substances (et notamment les matières colorantes) sont aussi entraînées par le précipité : c'est ainsi que le bouillon est en partie décoloré; il en est de même des solutions faibles de couleur d'aniline, le phosphate de chaux se colorant fortement[1]. Lorsqu'on fait naître le précipité au sein d'un liquide tenant des corps en suspension, au sein d'une culture de pneumocoques par exemple, les micro-organismes sont, eux aussi, entraînés avec le précipité, et le liquide qui surnage clair n'en contient plus qu'une faible quantité. On sait, d'autre part, depuis Roux et Yersin, que la toxine diphtérique est, de même, entraînée par les précipités de phosphate de chaux ou d'alumine.

Quoi qu'il en soit, on peut pratiquement employer ce tour de main pour recueillir rapidement la toxine, diluée dans une grande quantité de liquide : on peut alors, ou bien utiliser, tel quel, le phosphate de chaux toxinifère, ou bien le dissoudre par une trace d'acide faible, ce qui remet la toxine en liberté.

La toxine recueillie après dialyse progressive, puis concentrée dans le vide ou entraînée par le précipité de phosphate de chaux, ne représente peut-être qu'une partie des produits solubles du pneumocoque, mais déjà elle provoque à petites doses, ainsi que nous allons le voir, des lésions anatomiques très nettes, pouvant être rapprochées de celles causées par le pneumocoque vivant.

REMARQUES SUR LES INOCULATIONS DU PNEUMOCOQUE ET SUR LES LÉSIONS QU'ELLES DÉTERMINENT ; COMPARAISON DES LÉSIONS CARDIO-MUSCULAIRES PROVOQUÉES PAR LE PNEUMOCOQUE ET PAR LA TOXINE PNEUMOCOCCIQUE.

Nous ferons précéder l'étude des effets anatomiques et phy-

1. Cette fixation physique serait à rapprocher de la fixation d'une série de substances par le noir animal. Il est probable que les toxines pourraient être ainsi fixées.

siologiques provoqués par la toxine, de quelques remarques sur les effets des inoculations de pneumocoque vivant, suivant l'animal, la porte d'entrée et la virulence de la culture.

Les lésions, occasionnées par le pneumocoque, dépendent, tout d'abord, de l'animal en expérience : c'est ainsi que le lapin, très sensible au pneumocoque, réagit anatomiquement, d'une façon bien différente du cobaye et surtout de l'homme, beaucoup plus résistants. Chez l'homme, la lésion locale est la règle, la septicémie l'exception ; chez le lapin, la septicémie est la règle, et l'on éprouve les plus grandes difficultés à provoquer des lésions purement locales.

Nous relaterons à ce sujet quelques expériences négatives qui n'en ont pas moins un certain intérêt :

C'est ainsi que, chez le lapin, nous avons vainement essayé, par inoculation intra-pulmonaire, de déterminer des lésions pures de pneumonie ; de même, nous avons vainement essayé de provoquer, par inoculation intra-rachidienne, une méningite cérébro-spinale pure : lorsque le pneumocoque est virulent, on obtient toujours une septicémie généralisée; lorsqu'il est moins virulent, son inoculation reste sans effet. La virulence intermédiaire est extrêmement difficile à manier et ne s'obtient que par hasard. Nous avons alors cherché à obtenir des localisations pneumococciques en rendant moins susceptible l'organisme du lapin : ces expériences, répétées sur des lapins préalablement vaccinés, ne nous ont donné, jusqu'ici, aucun résultat.

De même, diverses expériences ont également échoué, dans lesquelles nous cherchions à acclimater le pneumocoque à tel ou tel organe : après une série de cultures sur cerveau. puis d'inoculations intra-cérébrales, et intra-rachidiennes, le pneumocoque inoculé, même localement, n'a présenté aucune aptitude particulière à se fixer au niveau du système nerveux.

De ces échecs, nous conclurons seulement que le lapin est un animal beaucoup trop sensible pour permettre de doser, en vue d'une localisation donnée, la virulence du microbe et la résistance du terrain; il en est de même chez la souris.

On réussit mieux chez le cobaye, qui, plus résistant, fait

plus facilement des lésions locales; chez l'homme, ces localisations sont la règle, probablement parce que l'homme offre au pneumocoque une assez grande résistance.

Ces quelques expériences nous ont incidemment amenés à étudier l'influence des différentes voies d'inoculation sur la virulence du pneumocoque : la voie sanguine, comme le fait a, du reste, été déjà constaté, est loin d'être la meilleure à ce point de vue ; une série de passages au lapin par inoculation intra-veineuse renforce la virulence jusqu'à un certain degré, après lequel différents autres passages restent à peu près sans effet.

La voie péritonéale est, à ce point de vue, beaucoup plus satisfaisante, et l'exaltation de virulence se montre, en général, beaucoup plus rapide.

L'injection intra-pulmonaire qui, nous l'avons vu, nous a presque toujours donné des accidents septicémiques, rapidement mortels, semble, au point de vue de la virulence, donner des résultats à peu près équivalents à ceux de l'inoculation intra-veineuse. L'injection intra-trachéale détermine des phénomènes moins aigus.

Les inoculations intra-rachidiennes donnent, elles aussi, des septicémies rapidement mortelles ; à virulence égale, ce mode d'inoculation paraît même provoquer la mort plus rapidement et surtout à beaucoup plus faibles doses que l'inoculation intra-veineuse.

Enfin l'inoculation intra-cérébrale provoque la mort rapide avec des doses très minimes : c'est ainsi que, dans une expérience, nous nous sommes servis d'un pneumocoque ayant tué, quelques jours auparavant, le lapin 36 heures après l'inoculation intra-péritonéale d'un demi-centimètre cube. Cependant une seule goutte de cette même culture, préalablement chauffée une heure vers 50°, a suffi pour tuer un lapin de poids égal en 26 heures avec septicémie généralisée.

De même, lorsque, après plusieurs mois, les pneumocoques de nos cultures sur cerveau ou sur milieux dialysables ont presque complètement perdu leur virulence, on arrive, par inoculation cérébrale, à déterminer néanmoins une septicémie généralisée.

Pratiquement, on peut donc utiliser ce fait, lorsque l'on a besoin de partir d'un pneumocoque très atténué ou de cultures très anciennes pour en exalter la virulence : Quelques gouttes injectées dans le cerveau équivaudront à quelques centimètres cubes injectés dans le péritoine.

Les lésions pneumococciques déterminées chez le lapin, tout en étant le plus souvent généralisées, présentent un cachet assez différent suivant la virulence de la culture : nous avons cru remarquer plusieurs fois que de nombreux passages par le lapin donnaient au pneumocoque un caractère hémorrhagique très net qu'il n'avait pas auparavant; nous ne pensons donc pas, ainsi que cela a été dit, que le pneumocoque hémorrhagique constitue une espèce différenciée du pneumocoque ordinaire, puisque, à un certain moment, un pneumocoque déterminé peut donner, à toutes les lésions qu'il provoque, un cachet hémorrhagique remarquable.

Ce caractère hémorrhagique des lésions indique, d'une façon très générale, un haut degré d'infectiosité et de virulence ; à un moindre degré, l'organisme réagit plutôt par ses leucocytes ; à un moindre degré encore, l'organisme réagit moins vigoureusement encore par un processus d'hyperinose. Nous retrouverons cette hiérarchie, lorsque nous étudierons les lésions pneumoniques provoquées par la toxine pneumococcique. De même, le lapin, très sensible, donne aux lésions pneumococciques un caractère fréquemment hémorrhagique ; le cobaye, un caractère fréquemment leucocytaire ; l'homme, enfin, un caractère surtout fibrineux.

Les lésions provoquées par le pneumocoque sont bien connues au niveau des divers organes : aussi, n'insisterons-nous que sur quelques points spéciaux, uniquement pour établir une comparaison avec les lésions provoquées par la toxine seule ; c'est ainsi que chez le lapin, les lésions les plus remarquables, provoquées aussi bien par le micro-organisme que par sa toxine, intéressent le système musculaire, qu'il s'agisse des muscles locomoteurs, du cœur, des vaisseaux ou de l'intestin, etc.

Les muscles locomoteurs sont souvent remarquables,

chez un lapin mort rapidement de septicémie pneumococcique par un aspect translucide et vitreux assez spécial avec état poisseux très accentué, en même temps qu'ils offrent une friabilité particulière; souvent même, surtout au niveau des muscles lombaires, on trouve des altérations plus nettes encore, un pointillé hémorrhagique, ou de larges suffusions sanguines dans le psoas, ou les muscles intervertébraux. Quelquefois, on observe de véritables ruptures de ces muscles, ayant donné naissance à des hémorrhagies péritonéales: en tout cas, leur friabilité est telle que la moindre traction les déchire. Nous retrouverons tous ces caractères dans les lésions toxiniques.

Au niveau de l'intestin, il est remarquable d'observer très fréquemment chez le lapin, et parfois chez le cobaye, un véritable purpura intestinal; principalement au niveau du rectum et du gros intestin; tantôt il s'agit d'une zone parsemée de taches purpuriques : tantôt les hémorrhagies sont confluentes, et le rectum en particulier est complètement rouge : il y a, le plus souvent, en pareil cas, hémorrhagie intestinale: en divers autres points, au niveau de l'appendice, du cæcum, au niveau de l'estomac, on observe les mêmes lésions, mais généralement plus discrètes.

Sur les coupes, on voit une infiltration sanguine, souvent étendue, remplaçant la plupart des éléments anatomiques, s'étendant jusqu'à l'épithélium, mais respectant presque toujours cette mince barrière épithéliale, dont, souvent, la nutrition ne paraît même pas altérée.

Souvent, toute la terminaison du gros intestin est remarquablement friable, et une très légère traction longitudinale, de 10 à 20 grammes, suffit à déterminer la rupture de l'intestin immédiatement après la mort. Nous n'avons pourtant jamais observé la rupture spontanée de l'intestin. Là encore, il s'agit d'un caractère morbide que nous retrouverons identique après injection de toxines.

Le cœur, déjà remarquable pendant la vie par l'accélération souvent désordonnée de ses battements, est trouvé généralement, après la mort, très augmenté dans ses dimensions, souvent distendu par des caillots qui s'y sont formés grâce

à son atonie. Les parois sont généralement de couleur ocre, feuille morte; elles sont flasques et s'aplatissent comme un linge mouillé, en formant de nombreuses rides.

Enfin les vaisseaux, au niveau des membres, des muscles lombaires, de l'intestin, du cerveau, de la moelle, sont touchés, distendus, dilatés; leur système musculaire est, là encore, fortement atteint, et telle est, d'après nous, avec l'état incoagulable et souvent poisseux du sang, la cause des hémorrhagies multiples que nous avons signalées.

Dans la plupart des organes, c'est donc, surtout et avant tout, le système musculaire qui est touché : telle est la caractéristique anatomique de l'infection pneumococcique, du moins chez le lapin; chez l'homme, ce caractère est moins accentué; pourtant, dès que l'infection pneumococcique est sérieuse, le cœur est atteint de myocardite; telle est, on le sait, la terminaison fatale d'un grand nombre de pneumonies.

Ajoutons que nous avons souvent été frappés de la tolérance des animaux pour des lésions musculaires et même cardiaques intenses, même pour de grosses ruptures musculaires, et que dans les cas de guérison, il est intéressant de voir se réparer rapidement la plupart des lésions. Il en est du reste de même chez l'homme pour un grand nombre de myocardites pneumoniques.

Les lésions musculaires, cardiaques, intestinales, des infections pneumococciques, que nous venons de décrire, se retrouvent identiquement les mêmes chez les lapins intoxiqués par la toxine préparée comme nous l'avons vu, et si nous voulions décrire ici les autopsies de nos animaux, nous répéterions ces descriptions dans les mêmes termes : peut-être les lésions hémorrhagiques sont-elles un peu moins marquées, et les ruptures musculaires plus fréquentes.

La juxtaposition de ces lésions est, pour nous, d'une grande importance : car elle indique bien que la toxine isolée par dialyse, concentrée ou précipitée par le phosphate de chaux, contient le véritable principe actif, cause de ces lésions.

Il est de règle, chez les lapins intoxiqués par une ou deux gouttes de toxine pneumococcique, de trouver un gros cœur avec des lésions microscopiques de myocardite, un

intestin parfois hémorrhagique, le plus souvent extrêmement friable, et les muscles au niveau des membres postérieurs, au niveau des épaules, mais surtout au niveau des lombes, poisseux, vitreux, à reflets un peu verdâtres, avec, souvent, des ruptures musculaires parfois totales et des suffusions hémorrhagiques. Plusieurs de nos animaux, sacrifiés, dès les 2e, 3e, 4e jours, avaient le péritoine rempli de caillots, après hémorrhagie causée par la rupture d'un ou des deux psoas.

La localisation, assez spéciale, au niveau des lombes, provient peut-être de la façon dont on tient habituellement ces animaux, et aussi des efforts musculaires que provoque, dans ces muscles, le séjour en cage. Il en serait ici comme pour les malades atteints de fièvre typhoïde, qui localisent leurs myosites et leurs ruptures musculaires aux parois abdominales souvent explorées.

Il nous reste à décrire les fines lésions histologiques que nous avons observées au niveau du cœur et des muscles, après intoxication par une ou deux gouttes de toxine pneumonique.

Le *cœur*, qui, nous l'avons vu, est, le plus souvent, volumineux, rempli de caillots, flasque, s'aplatissant et se ridant, présente au microscope différents types de lésions fines, très comparables à la plupart de celles qui ont été décrites par Renaut, et par Mollard et Regaud, dans leur beau travail sur les myocardites diphtériques : aussi n'y insisterons-nous pas très longuement.

Une des lésions les plus légères consiste dans l'exagération des striations transversales : nous ne l'avons pas, du reste, observée très fréquemment.

Une lésion plus nette et plus typique consiste dans la dissociation et la raréfaction des cylindres musculaires : ceux-ci se détachent les uns des autres, et, sur des coupes du muscle en long, on les voit très nets, isolés au sein du protoplasme homogène, occupant souvent, les uns par rapports aux autres, des directions obliques. Sur les coupes transversales, ils apparaissent, comme des points distants les uns des autres et noyés, par petits groupes, au milieu du sarcoplasma coloré uniformément et d'une façon moins

intense. Cette lésion ne consiste pas seulement dans la dissociation des cylindres, mais encore dans la disparition d'une grande partie d'entre eux; car ils sont beaucoup moins nombreux qu'à l'état normal.

Une autre lésion qui succède peut-être à la précédente est caractérisée par l'état vacuolaire de la fibre : les cylindres sont dissociés et isolés; mais la substance unissante, le sarcoplasme, a, elle aussi, disparu par places, et la coupe apparaît trouée par de très multiples pertes de substance. Cet état est bien connu sous le nom d'état vacuolaire : il est particulièrement remarquable dans nos cas : la coupe de la fibre représente souvent une véritable dentelle dont la figure 1 de la planche VI ne donne, du reste, qu'une assez faible idée. Ces vacuoles se touchent, séparées par une très mince bande de substance : elles sont souvent confluentes, en chapelet, etc. Parfois la presque totalité de la fibre est ainsi liquéfiée, et le seul protoplasme restant siège autour du noyau et surtout de l'enveloppe. D'habitude, ces vacuoles débutent autour du noyau. Elles sont probablement constituées par l'exsudation d'un liquide non coagulable, qui disparaît lors de la fixation et du durcissement de la pièce.

Nous avons, dans un certain nombre de cas, observé la dissociation segmentaire, bien connue depuis Renaut et Landouzy : chaque cellule musculaire est détachée des autres, par disparition du ciment intercellulaire, et un léger intervalle occupe la place des traits scalariformes d'Eberth.

Enfin, dans quelques cas, nous avons observé, non plus une dissociation, mais une fragmentation des cellules : on voit de véritables traits de rupture linéaires, passant même au travers des cellules : il y a là une rupture violente, qui ne paraît pas produite par les réactifs, mais plutôt par la contraction brusque des éléments musculaires, et qui indique, surtout et avant tout, une fragilité très particulière et une absence spéciale d'élasticité des cellules cardiaques.

A côté des lésions de la fibre musculaire, les lésions du stroma conjonctif paraissent peu marquées; les tuniques vasculaires sont parfois épaissies, elles présentent un

aspect hyalin remarquable, assez rarement un léger degré d'infiltration leucocytique, etc.

Enfin, dans quelques cas, on observe un gonflement du tissu conjonctif avec dégénérescence hyaline; dans un cas, la thionine colorait en rouge de fines fibrilles, ramifiées entre les éléments conjonctifs et autour des vaisseaux, qui représentent très probablement un état de transformation, à rapprocher peut-être des dégénérescences mucoïdes, et dont nous n'avons pas observé d'autre cas.

Ces différentes lésions de myocardite, provoquées expérimentalement par la toxine seule, sont à rapprocher de celles trouvées au cours de la pneumonie humaine : Dans deux cas, nous avons, sur des coupes de cœur pneumonique, trouvé des lésions primitives de la fibre musculaire, avec raréfaction des cylindres, vacuolisation, dissociation segmentaire, etc. ; les lésions interstitielles étaient insignifiantes. Nous n'avons pu colorer de micro-organismes sur nos coupes. Hobbs, à vrai dire, a trouvé, dans un cas, des pneumocoques entre les fibres musculaires. Mais Cagnetto, comme nous-même, n'en a pu déceler : aussi cet auteur incrimine-t-il comme cause de la myocardite au cours de la pneumonie, une intoxication à distance par les produits solubles sécrétés au niveau du poumon. Comme on le voit, l'étude expérimentale de la toxine seule nous conduit à la même conclusion.

Il semble, d'autre part, aussi bien d'après nos pièces de cœurs de lapins intoxiqués que d'après celles de Cagnetto et les nôtres de cœurs humains pneumoniques, que la lésion frappe d'emblée la fibre musculaire elle-même. Maragliano a émis l'hypothèse, qui ne paraît pas devoir se confirmer, que, dans la pneumonie, les troubles cardiaques ont pour cause première une altération des réseaux nerveux intracardiaques. La démonstration et la réfutation de cette théorie paraissent, du reste, également difficiles avec nos techniques histologiques actuelles. On sait que pareille discussion a lieu pour la toxine diphtérique, et que, là aussi, les lésions musculaires paraissent primitives.

Les altérations des muscles locomoteurs sont souvent,

dans nos cas, plus intenses que celles du muscle cardiaque. A côté de fines lésions, assez comparables à celles que nous avons décrites au niveau du cœur, on note très fréquemment d'autres dégénérescences beaucoup plus accentuées; à côté de la raréfaction et de la dissociation des cylindres, que l'on observe dans les muscles comme dans le cœur, on voit un état de dégénérescence de la fibre tel qu'aucun détail n'est plus décelable : les cylindres se sont fusionnés en une sorte de substance amorphe, le plus souvent rétractée, et par conséquent séparée de l'enveloppe sarcolemmatique, qui prend assez mal la couleur et d'une façon diffuse : Par l'éosine, ces blocs sont teintés en rose jaune très pâle, délimités par des contours roses; par la thionine, au contraire, la plupart de ces blocs se teignent très fortement en bleu foncé. Souvent, on reconnaît encore quelques détails de structure (fig. 2) au milieu de ces blocs amorphes : souvent aussi (fig. 4 et 5) on voit au centre de ces masses, des gouttes sarcodiques fusionnées et mal délimitées comme si le bloc sans structure que représente la fibre était transformé tout entier en une substance demi-fluide, se liquéfiant en gouttes sarcodiques.

Parfois on voit, sur les contours du bloc, se détacher de grosses gouttes sarcodiques, rayonnant autour du bloc central, juxtaposées en grains de chapelet, ou isolées, rejoignant l'enveloppe, ou restant à mi-route, comme l'indiquent les figures 3, 4, 5.

La figure 3 montre l'ensemble de la coupe et l'abondance de ces figures sarcodiques. On voit en même temps que la plupart des fibres ont perdu tout détail de structure. Les figures 4 et 5 montrent, à un plus fort grossissement, la transformation du protoplasma musculaire en substance sarcodique demi-liquide, au centre même du bloc central, très fortement rétracté et distant de l'enveloppe. Généralement le noyau, s'il est encore visible, accompagne, dans sa rétraction, ce bloc central (*b* fig. 4) : les gouttes sarcodiques *s s* sont exsudées entre ce bloc et l'enveloppe qu'elles relient par places, avec une apparence radiée souvent curieuse.

En d'autres points, on observe un processus beaucoup

plus sobre : les cylindres ont en partie disparu, les noyaux se sont multipliés, et l'aspect est celui de cellules musculaires jeunes en voie de développement.

Dans certains points enfin, on observe de très belles figures de phagocytose des fibres musculaires.

La figure 2 reproduit plusieurs cellules musculaires en voie de disparition par ce mécanisme (Ph, Ph). On voit encore, à ce niveau, les restes du protoplasma musculaire devenu uniforme et en voie de disparition : la périphérie et le centre de la fibre sont occupés par un grand nombre de noyaux parfois au nombre de vingt, prenant très vivement la coloration : l'origine de ces noyaux est d'une interprétation difficile ; s'agit-il de leucocytes ou de noyaux de sarcolemme en multiplication? Il semblerait, d'après les travaux bien connus sur la résorption des muscles de la queue du têtard, que cette deuxième opinion soit la plus probable. Sans prendre parti, nous ferons remarquer simplement sur la figure 2 l'abondance des leucocytes à l'intérieur d'un vaisseau contigu.

Nous ne décrirons pas les figures des hématomes musculaires, que nous avons fréquemment retrouvés, et qui se rapprochent beaucoup de celles données par Cornil et Toupet.

Les altérations fines des cellules musculaires lisses de l'intestin sont très difficiles à observer, et même, dans des cas où l'intestin, par exemple, était particulièrement friable, les coupes ne nous laissaient voir aucune lésion appréciable de la fibre. Néanmoins, nous avons pu constater, en plusieurs cas, un état grenu irrégulier du protoplasme, parfois une certaine multiplication nucléaire et une régression des cellules vers l'état jeune, dans les deux couches musculaires de l'intestin. Les noyaux prenaient, du reste, très bien la coloration. Le protoplasme même des fibres était généralement difficile à voir, mal coloré. Mais on ne retrouve plus ici, comme pour les fibres striées, des points de comparaison précis indiquant un état nettement pathologique.

En résumé, les différentes lésions que nous venons de décrire sont assez accentuées pour que nous puissions considérer la toxine comme rapidement nocive à très petites

doses pour les éléments musculaires, et pour que nous puissions assimiler, à ce point de vue, les effets produits par la culture et par la toxine.

Dans un prochain mémoire, nous étudierons les effets physiologiques et les autres lésions déterminés par cette toxine. Nous aborderons la question des antitoxines; enfin, nous aurons à étudier certaines symbioses microbiennes du pneumocoque fort intéressantes, et que la technique des milieux dialysables permet d'aborder par un côté nouveau.

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI

Fig. 1. — Cœur de lapin intoxiqué par deux gouttes de toxine pneumococcique et sacrifié le 3e jour. État vacuolaire très accentué. (Grossissement : 350/1.)

a, fibres musculaires cardiaques;
v, vacuoles isolées ou réunies les unes aux autres, la plupart débutant autour des noyaux, et finissant par occuper la presque totalité de la cellule;
g, vaisseaux;
n, cellules fixes du tissu interstitiel.

Fig. 2. — Muscle psoas d'un lapin intoxiqué par deux gouttes de toxine pneumococcique, 4e jour. État vitreux des fibres musculaires. Phagocytose (Grossissement : 180/1.)

v, fibre musculaire transformée en bloc uniforme et sans structure, rétracté au centre, très pâle et transparent, à peine coloré par l'éosine. Plusieurs de ces blocs montrent à leur intérieur quelques vestiges de structure. D'autres sont en partie vacuolisés.

Ph, fibres musculaires en phagocytose : on voit encore par places les restes du bloc qui représente l'ancienne fibre. D'autres places sont claires et vidées : de nombreux noyaux sont répartis sur toute la surface de cette cellule, surtout aux points où la fibre n'a pas encore disparu.

Un vaisseau coupé en long contient, avec de nombreux globules rouges, une quantité anormale de leucocytes.

Fig. 3. — Muscle psoas d'un lapin intoxiqué par deux gouttes de toxine pneumococcique. État vitreux et sarcodique des fibres. (Grossissement : 180/1.)

a, fibre musculaire très rétractée transformée en un bloc amorphe dans lequel s'individualisent des gouttes sarcodiques;
s, gouttes sarcodiques rayonnant entre le bloc rétracté et l'enveloppe, réunies les unes aux autres ou individualisées.

Fig. 4 et 5. — Détails de la figure précédente, à un plus fort grossissement. (Grossissement : 800/1.)

a, fibre musculaire à peu près amorphe, contenant déjà des gouttes sarcodiques;
b, noyau ayant suivi le bloc central dans sa rétraction;
c, enveloppe sarcolemmatique;
s, gouttes sarcodiques individualisées ou reliant l'enveloppe au bloc central.

RECUEIL DE FAITS

NOTE SUR QUELQUES CAS DE LÈPRE OBSERVÉS AU CHOA (Abyssinie)

Par MM. **WURTZ** et **LEREDDE**.

(Planches VII et VIII).

On a eu autrefois des doutes sur l'existence de la lèpre en Abyssinie, mais les relations des voyageurs modernes, Combes et Tamisier, Rochet d'Héricourt, Prunier, Aubert, Roche ont montré qu'elle y règne, aussi bien sur les hauts plateaux que dans les pays de plaine. Elle y sévit aussi bien sur les individus de race aborigène, Gallas, Couraguês, etc., que sur les individus de la race conquérante, les Amhariques ou Abyssins.

C'est dans les centres d'agglomération que l'on en voit le plus grand nombre, mais on en observe aussi dans les villages et dans les campagnes. La capitale actuelle de l'empire d'Éthiopie renferme une grande quantité de lépreux, et l'un de nous a pu en étudier un certain nombre ainsi que dans les pays Gallas situés à l'ouest de cette ville. Il est rare, à Addis Abeba, de sortir sans croiser quelque lépreux, à la face léontiasique ou aux orteils mutilés. D'après des renseignements, impossibles à contrôler, il y aurait actuellement un millier de lépreux dans cette vaste agglomération de 50 000 habitants. Cette proportion, de un sur cinquante, est bien probablement exagérée.

Ces lépreux sont libres dans la ville, ils se groupent généralement entre eux, dans des cases situées non loin du palais, à une petite distance d'une source thermale où ils vont se baigner, et où l'on est presque sûr d'en voir un certain nombre chaque jour. Les quelques observations qui suivent ont été choisies parmi les plus intéressantes que nous ayons eu l'occasion d'observer.

Il semble que les deux formes de la lèpre, lèpre tuberculeuse et lèpre anesthésique, soient à peu près aussi communes l'une que l'autre. La lèpre mixte s'observe aussi très fréquemment.

Un point qui ressort de la plupart des cas que nous avons étudiés, point signalé déjà d'ailleurs, est que le début s'est fait généralement par les membres inférieurs.

L'Abyssin riche ou pauvre va toujours pieds nus; des souliers sont des objets de luxe : ce n'est que lorsque les Abyssins descendent à la côte qu'ils revêtent des sandales en cuir destinées à protéger la plante de leur pied contre la piqûre des épines longues et dures des mimosas de la brousse.

L'infection a donc le plus de chance de se faire, à la suite d'une excoriation des pieds ou des jambes (le même fait s'observe chez les individus pour la peste) et, en effet, les premières manifestations de la maladie, dans toutes nos observations, sauf les observations VII et XII, se sont montrées aux jambes ou aux pieds.

La lèpre maculeuse se voit assez fréquemment. Elle se traduit par une dépigmentation de la peau dont l'observation II donne un exemple frappant. Nous avons eu l'occasion d'observer deux ou trois cas de syphilis pigmentaire où la dépigmentation de la peau était absolument semblable, mais siégeant autour du cou seulement; quelques macules brunâtres, tranchant sur le fond blanc mat de la peau, et la localisation de la dépigmentation ne permettaient pas de faire une confusion.

Au point de vue anatomo-pathologique, les examens que nous avons pu faire ne nous ont rien montré d'anormal, et qui mérite d'être relevé dans l'histoire, aujourd'hui si avancée, de l'histologie de la lèpre. On verra que nous avons eu affaire à des lésions très différentes les une des autres par leur structure. Notre matériel ne nous a cependant pas permis d'étudier d'une manière complète les altérations de la lèpre anesthésique, où Darier a récemment signalé la présence constante de bacilles, altérations dont le mécanisme et les détails ont un intérêt essentiel.

Observation I. — *Lèpre tuberculeuse.* — N..., 40 ans, natif du Godjam. Malade depuis 4 ans. Ses parents n'ont jamais été malades, non plus que ses frères et sœurs.

La maladie a débuté par les pieds où se sont montrés de petits boutons, de petits tubercules indolores au début. Puis sont survenues des douleurs lancinantes au pourtour des malléoles en même temps qu'apparut, le long des jambes, un écoulement de liquide.

Actuellement le malade a la face léontiasique, porte sur les joues, les narines, les oreilles de gros tubercules. Les jambes et les cuisses sont couvertes d'élevures d'un rouge cuivré, donnant une teinte jambonnée aux cuisses et à la face postérieure des jambes ; les endroits où la peau est normale se montrent sous forme de marbrures noirâtres.

Le reste de la peau est gris noir (peau d'éléphant). Les mamelons sont extrêmement hypertrophiés, surtout à gauche où le mamelon fait une saillie de 2 centimètres.

Sur la voûte palatine se montre une tâche blanchâtre avec élevures mamelonnées tranchant sur la teinte cuivrée sombre de la muqueuse. La sensibilité est abolie à la face, à la face postérieure de l'avant-bras et sur les jambes et les cuisses, jusqu'à 10 centimètres au-dessus du genou. Le reste est normal. On voit des traces de grattage partout où la sensibilité est conservée.

Le malade a une extinction de voix depuis un an, il tousse beaucoup et crache du pus. Signes de ramollissement aux sommets. Gale pustuleuse avec sillons et lésions de grattage.

L'examen bioscopique montre de nombreux bacilles lépreux dans un tubercule de la face. Examen du sang négatif.

Coupes. — Les préparations montrent une infiltration cellulaire extrêmement serrée, sauf en certains points de la profondeur de la peau où l'on voit des zones claires, surtout le long des follicules pileux. A un faible grossissement, sur les coupes colorées par la thionine et la fuchsine de Ziehl, on trouve, dans le derme, des taches rouges étendues, dues à la présence de bacilles en quantité innombrable.

Examinés à un fort grossissement (oc. 1, obj. imm., 1/16), ces bacilles forment des amas où ils sont tassés les uns sur les autres. La plupart de ces amas correspondent à des cellules infiltrées de bacilles; on trouve au centre un noyau très colorable par la thionine. Mais il existe en outre des globes bacillaires, où les bacilles se confondent les uns avec les autres. Nous n'avons pu trouver de bacilles libres, extra-cellulaires en dehors de ces globes.

De nombreux bacilles présentent des altérations multiples dans leur forme, leur volume; souvent ils sont divisés en points qui les font ressembler à une chaîne de cocci.

Il n'y a pas de cellules lépreuses, ni de cellules géantes.

L'infiltration cellulaire est constituée surtout par de petits éléments qui ont les caractères de lymphocytes ou plus souvent de petites plasmazellen; parfois on trouve des cellules conjonctives avec leur noyau clair. Entre les éléments cellulaires, le tissu conjonctif est irrité, épaissi. Les vaisseaux sont extrêmement altérés; un alvéole volumineux présente un état végétant de l'endartère qui l'oblitère presque complètement.

Les follicules pileux et les glandes sébacées persistent.

Les papilles et les cônes interpapillaires ont disparu, et à leur place on trouve une bande sous-épidermique de tissu clair.

Le corps muqueux est formé de cellules volumineuses, et paraît très épais. L'épaississement résulte surtout d'une hyperkératose intense. La granuleuse a disparu.

L'épiderme est chargé de pigment jusque dans la couche cornée.

Obs. II. — *Lèpre maculeuse.* — Z..., 40-45 ans environ. Parents sains. Syphilis antérieure. La lèpre a débuté il y a 10 ans, par des boutons, à la face externe de la cuisse droite. Ces boutons auraient ensuite suppuré. Puis en différents points de son corps, la peau s'est graduellement dépigmentée.

L'aspect actuel de cet homme est bien rendu par les planches VII et VIII. Cet aspect « pie » est des plus marqués.

La figure est immobile, couverte de rides nombreuses; elle est comme figée, semblable au facies Parkinsonien, ne changeant aucunement d'expression quand le malade parle.

La sensibilité est conservée au moignon de l'épaule gauche, aux deux pieds; elle est obtuse dans toute la partie dépigmentée du dos, des fesses et des cuisses. Les îlots bruns qui sont disséminés dans les parties blanches ont également perdu leur sensibilité. Douleurs fulgurantes pongitives dans les mains et les pieds, de temps à autre. La peau est excessivement épaisse. L'examen de fragments de peau et du sang a été négatif au point de vue de la présence des bacilles lépreux. Un accident de fixation a du reste rendu l'étude des tissus particulièrement difficile.

Obs. III. — *Lèpre mutilante, main en griffe.* — W..., Choan. Parents sains, frères et sœurs également indemnes de lèpre. Le début remonte à environ 15 ans « avant la maladie des bœufs » par des ulcères siégeant à la plante des pieds, d'abord à droite, puis à gauche.

Actuellement, les pieds sont réduits à des moignons, en forme de pilon, à gauche il ne reste que les deux derniers orteils. Le pied droit où il n'y a plus vestige d'orteils est enfermé dans une gaine de cuir ayant la forme d'un sabot de cheval.

A la plante du pied gauche, sous la tête du premier métacarpien, ulcère très profond, insensible. Sous la plante du pied droit, vaste ulcère absolument indolent, dont une partie bourgeonne activement, au milieu de cette vaste perte de substance à peu près circulaire, trois ou quatre ulcérations plus profondes, à fond sanieux, à odeur fétide.

Les mains sont en griffe. Il manque la phalange de l'index et du petit doigt à gauche, à droite deux phalanges du médius. Le début, aux mains, remonte à 10 ans.

A la face antérieure de la jambe droite se montrent des plaques de dépigmentation d'un blanc cuivré sur la face antérieure de la jambe droite. Peau d'éléphant sur la face dorsale des moignons des pieds. La sensibilité est nulle à l'avant-bras droit, obtuse au bras droit; au bras et à l'avant-bras gauche, au tronc et au dos elle est conservée, ainsi qu'à la face antérieure et interne des cuisses. Les jambes et la face postérieure des cuisses sont insensibles. La sensibilité au froid est perdue.

Le malade ressent parfois des douleurs vives à la face externe de la jambe droite. (Le frottis des ulcères n'a rien montré.)

OBS. IV. — *Lèpre mutilante, griffe cubitale.* — B..., Abyssin du Choa. Peau noire assez foncée. Début il y a 7 ans, par le pied gauche et la main droite, où parurent des boutons et des ulcères. Le malade a des crises douloureuses, pouvant durer 1 à 2 minutes, au second orteil, à la malléole externe et au mollet gauche. La peau est lisse, sauf aux jambes et sur le dos des pieds, où elle a l'aspect éléphantiasique. L'épaule droite porte des macules de dépigmentation couleur bronze clair (sur fond noir).

La sensibilité est annulée sur tout le membre inférieur, sauf à la partie antérieure de la cuisse droite où la botte d'anesthésie s'arrête à 10 centimètres au-dessus du genou.

La face antérieure du bras gauche a conservé sa sensibilité. A cette exception près, les membres supérieurs sont insensibles jusqu'à l'épaule. Le tronc et le dos ont conservé leur sensibilité.

La main gauche montre une griffe cubitale. Les ongles sont en baguette de tambour.

La main droite est en griffe, avec chute des phalangettes de l'index, de l'annulaire et du médius.

Il y a également chute de la phalangette des 4 derniers orteils du pied gauche.

Vue intacte, goût perdu. Le malade ne sent plus le goût du poivre rouge; sens génésique perdu.

L'examen de frottis faits avec un lambeau de peau a été négatif.

OBS. V. — *Lèpre tuberculeuse.* — H..., femme galla. Parents sains, de même que ses frères. Début il y a 7 ou 8 ans, par les pieds, où se montrèrent des boutons « qui ont donné issue à de l'eau ».

La malade a la face couverte de gros tubercules, ainsi que les lèvres. Langue ravinée (pas de syphilis).

Les mains sont indemnes. Sous la plante du pied droit (tête du premier métacarpien), ulcère de la grandeur d'une pièce de 0 fr. 50.

Au pied gauche, chute de la phalangette du 2e orteil. Amputation totale du 3e orteil. Petit ulcère sous la tête du 2e métacarpien.

Ces ulcères sont profonds de 5 millimètres, à fond rosé; la peau des bords est déchiquetée irrégulièrement et surplombe l'ulcère, dont le fond est un peu sensible.

Sensibilité en avant. Bottes d'anesthésie s'arrêtant à 15 centimètres au-dessus des genoux. Figure insensible.

En arrière, la face postérieure des bras et avant-bras, les fesses et la face postérieure des cuisses et des jambes sont insensibles. Gale pustuleuse avec démangeaison partout où la sensibilité est intacte.

Cette femme, dont le mari n'est pas lépreux, a 3 enfants sains.

Nombreux bacilles dans les frottis d'un tubercule excisé de la face.

Coupes. — Les lésions très intenses du derme se présentent sous un type absolument spécial. L'infiltration cellulaire est très serrée; elle est

constituée principalement par des plasmazellen dont on observe tous les types depuis de petites cellules pauvres en protoplasma jusqu'à de gros éléments pourvus de deux ou trois noyaux. Souvent ces cellules s'agglomèrent de manière à former de petits plasmomes. On trouve un assez grand nombre de mastzellen éparses, entre des cellules fixes et des lymphocytes disséminés. Mais certaines cellules ne se rattachent à aucun type précis, parce que leur protoplasma est effrité et leur noyau en état de chromatolyse.

On ne trouve aucun bacille dans ces tissus, en dehors des cellules lépreuses.

Celles-ci sont du reste très peu nombreuses et disséminées sans ordre. Elles ont leurs caractères habituels; très volumineuses, elles offrent un noyau clair. Leur protoplasma est infiltré de petites vacuoles, au contact les unes des autres. Elles ne contiennent en général que deux ou trois bacilles.

Il n'y a pas de cellules géantes.

Signalons encore la présence de boules hyalines de volume inégal, semées en divers points des coupes, boules qui restent colorées par la méthode de Ziehl.

Les papilles sont conservées. L'épiderme est hypertrophié surtout du fait de l'hyperkératose prononcée. La pigmentation est aussi intense que dans l'observation et répartie de la même manière.

Obs. VI. — *Lèpre tuberculeuse.* — O..., femme G..., de Salalli, pays du ras Targué. Parents bien portants. Mari bien portant, 6 enfants, dont un seul survit. Pas de syphilis; gale. Début il y a 5 ans, par les pieds. Le talon gauche, au dire de la malade, s'est fissuré, crevassé, puis ont apparu des douleurs, avec sensation de brûlure, dans les jambes. Ces douleurs persistent encore maintenant dans les points où la sensibilité est conservée, sensation de jambe morte.

Puis sont survenus des tubercules au genou gauche et à la figure.

État actuel. — Nombreux tubercules à la face, aux oreilles, en particulier aux lobules. Bras couverts de rides et de gros tubercules cuivrés, larges comme une pièce de 2 francs, saillants et couverts de croûtes, jambes cuivrées, parsemées de macules noires.

La peau des mains est épaisse, extrêmement ridée. Pas de mutilations, doigts énormes, en boudin. Les ongles sont remplacés par des croûtes noires informes. Les petits doigts sont déviés et rejetés en dehors.

Même déformation des derniers orteils aux deux pieds. Les deux derniers orteils sont aplatis en marteau.

Sensibilité tactile. Bottes d'anesthésie jusqu'aux deux genoux en avant jusqu'aux fesses en arrière. Anesthésie de la face postérieure des avant-bras et des bras. Face insensible. Le reste est normal. Les sens sont conservés. Langue ravinée.

Cette malade a, de plus, une extinction de voix depuis un an, avec douleurs spontanées à la partie supérieure du larynx. Pas de douleur d'oreille ni de gêne de la déglutition.

La voûte palatine est parsemée de taches blanches d'un blanc opaque, porcelané, du volume d'un grain de chènevis. Ces tâches sont confluentes vers le voile du palais. A gauche, large macule blanchâtre. Entre ces macules dépigmentées, nombreux tubercules miliaires, durs, assez facilement détachables. Poly-micro-adénite des ganglions cervicaux. Bacilles de Koch assez nombreux dans les tubercules écrasés sur des lamelles.

Nombreux bacilles de la lèpre dans les tubercules.

A un faible grossissement (Zeiss. oc. 1, obj. 3), on remarque déjà l'infiltration cellulaire serrée du derme, qui refoule l'épiderme aplati et peu épais, privé de cônes interpapillaires. La région des papilles est remplacée par une zone claire, où l'on voit, par endroits, des fentes vasculaires étroites, allongées parallèlement à la surface. Quelques follicules pileux sont encore visibles, mais les glandes sébacées ont entièrement disparu. La biopsie n'a pas atteint le plan des glandes sudoripares.

A un fort grossissement, les lésions paraissent extrêmement simples. Le derme, extrêmement épaissi, est formé d'un tissu scléreux, dissocié par de très nombreux éléments cellulaires. Les fibres conjonctives minces, tassées les unes sur les autres, s'orientent en des sens divers, parallèlement aux vaisseaux. A première vue, ceux-ci semblent très rares; mais il suffit de chercher avec quelque soin pour en trouver un grand nombre, très peu apparents à cause de leur paroi épaisse qui se confond avec le tissu scléreux voisin, et de leur lumière réduite à une fente.

L'infiltration cellulaire est constituée en majeure partie par des cellules volumineuses à noyau ovalaire, pâle, isolées par des fibrilles connectives. Leur protoplasma légèrement granuleux se colore par l'éosine ou l'orange; il s'agit soit de mononucléaires en diapédèse, soit de cellules fixes proliférées. En certains points, on trouve des éléments d'un autre type, soit des lymphocytes, soit quelque plasmazellen éparses, ne s'agglomérant pas en amas réguliers.

Il est impossible de colorer des bacilles dans ce tissu.

Dans l'épiderme, on note la diminution du nombre des couches du corps muqueux réduites à 3 ou 4, formées de cellules plates; les prolongements intercellulaires ne sont pas visibles. La granuleuse a totalement disparu. La couche cornée est extrêmement épaisse.

La pigmentation intense de la couche basale de l'épiderme est distribuée avec une extrême régularité.

Obs. VII. — *Lèpre mutilante.* — S..., Couragui. Ton cuivré général de la peau. Parents sains. Ses frères et sœurs sont tous morts, mais

dit le malade, « ils étaient propres ». Lui seul est lépreux. Pas de syphilis. Le début remonte à 7 ans. Il s'est fait par des douleurs pongitives au côté droit de la tête, puis à la partie antérieure des deux cuisses, puis au sternum. Nombreuses traces de scarification thérapeutique en ces points. 3 ans après survinrent des boutons et du gonflement du talon droit puis des ulcérations. La jambe gauche n'est prise que depuis peu de temps.

État actuel. — Tubercules à la pommette droite, à l'extrémité du nez, au sourcil droit, dont les poils sont tombés. Toute la joue droite, la gauche un peu moins, sont parsemées de tubercules. L'oreille droite est complètement déformée, la gauche un peu moins. Atrophie presque totale des temporaux et des masséters. La fosse temporale est vide.

L'articulation du coude droit porte de gros tubercules de 3 centimètres de diamètre environ formant saillie de 1 centimètre; d'un blanc bleuâtre avec auréole périphérique d'un noir ardoisé, tranchant sur le ton de cuivre foncé de la peau. Un de ces tubercules porte un ulcère en cratère à son sommet.

Le bras gauche est moins lésé. Cicatrices noires, saillantes sur la face externe de l'avant-bras gauche.

Main droite. Mutilation du petit doigt. Pouce en massue. Ongles raccourcis en forme de lentille biconvexe.

La main gauche n'a aucune déformation.

Jambe gauche, 3 gros tubercules ardoisés autour de la rotule.

Toute la peau de la cuisse et de la jambe est sillonnée de petites rides à fond argenté, donnant un aspect luisant à la peau, sauf devant le tibia où elle est mate et tendue.

Jambe droite. Gros tubercules sur la face antérieure de la cuisse; autour de la rotule et sur elle nombreux petits tubercules cuivrés non ulcérés.

Nombreux bacilles lépreux à l'examen d'un tubercule excisé. Pieds. Pas de mutilation. Peau d'éléphant jusqu'au-dessus des malléoles.

Le tronc en avant est sain. La peau du dos est extrêmement plissée et ridée, parsemée de petits tubercules plats.

Sensibilité tactile. Abolie sur la totalité des membres inférieurs et supérieurs. Obtuse sur la face et la nuque. Conservée sur le tronc, en avant et en arrière.

La vue et l'ouïe sont conservées, l'odorat et le goût abolis. La sensibilité des organes génitaux est abolie, mais non le sens génésique.

Obs. VIII. — P..., Couragui, a appris, d'une femme qui l'a élevé, que ses parents étaient bien portants. Ni frères, ni sœurs. Le début remonte « à la maladie des bœufs » (7 ans environ). Les orteils se sont gonflés puis ulcérés; en même temps ont apparu des douleurs vives, des sensations de brûlure et de piqûre, qui se sont étendues aux jambes, aux mains, puis aux avant-bras et aux coudes.

État actuel. Masque figé, impassible. Atrophie de tous les muscles du thorax; disparition du grand pectoral. *Scapulæ alatæ.* Aspect d'un myopathique. Les deltoïdes sont atrophiés. Le trapèze est normal. Toute la peau du tronc est saine et d'un brun marron foncé.

Le premier métacarpien droit s'est effondré. La malléole interne bascule en dedans.

Pieds. Les gros orteils sont légèrement déformés. Soudure des 4 autres orteils par leurs faces latérales, aux deux pieds. Un ulcère à la malléole interne droite et au talon gauche, sur sa face externe. La peau des jambes est ichtyosique. En arrière du grand trochanter droit se trouve un ulcère de la largeur d'une pièce de 5 francs. La peau des fesses est pigmentée, d'un noir d'ébène.

Main gauche. Ongles en baguettes de tambour. Main droite. La phalangette et l'ongle de l'annulaire sont conservés. La phalangine a disparu.

Quelques tubercules sur les avant-bras, qui sont plissés de fines rides.

La sensibilité tactile est absolument intacte. L'odorat est très obtus.

Le malade sent à peine l'ammoniaque.

Obs. IX. — *Lèpre maculeuse.* — A... natif du Gondar. Parents, frères et sœurs bien portants. Syphilis il y a 15 ans. Début au moment de la guerre avec les Italiens (1896) par le talon droit qui a gonflé avec douleurs lancinantes de temps à autre.

Dépigmentation de la face antérieure des jambes et des pieds. Les genoux montrent de nombreuses rides en étoile.

La peau des mains montre de la dépigmentation à son début; à gauche, quelques petites taches ou macules blanchâtres. Les doigts de la main droite sont presque entièrement d'un blanc pâle.

La sensibilité est intacte sauf à la partie antérieure des jambes et du dos des mains, où elle est abolie.

Quelques rares bacilles lépreux dans les frottis de la peau du cou-de-pied.

La vue et l'odorat intacts auparavant, sont diminués.

Le goût est normal. Le sel et le poivre rouge, pendant un certain temps, causaient une sensation douloureuse qui a disparu.

Obs. X. — G..., apprenti prêtre, Abyssin natif de Gondar. Parents sains, frères et sœurs bien portants.

Début il y a 10 ans, par une fissure au bord externe du pied gauche, fissure qui l'empêcha de marcher. Cette fissure se ferma à diverses reprises. Il survint alors des douleurs et sensation de brûlure le long des jambes; puis des tubercules, qui ont presque entièrement disparu aux deux jambes.

État actuel. — Tubercules au front, aux joues. Nez syphilitique, effondré. (Le malade nie être syphilitique et affirme être vierge.)

Tronc. En avant, macules noires disséminées sur un fond bronzé mat. En arrière, peau cuivrée avec marbrures bronzées.

Bras. Rides plissées innombrables à fond blanc argenté.

Mains intactes. Nombreux tubercules peu saillants sur la face externe des bras et la partie antéro-supérieure des avant-bras.

Jambes. Peau chagrinée noirâtre, 2 ou 3 tubercules sur la jambe droite.

Sur la face externe de la rotule droite, cicatrice d'un tubercule ulcéré.

Sensibilité tactile. Conservée sauf aux jambes où existent des bottes d'anesthésie complète jusqu'au-dessus des genoux et à la face postérieure des avant-bras, où la sensibilité est très obtuse.

Jetage purulent abondant où l'examen montre de nombreux bacilles lépreux en buisson, à l'intérieur des globules blancs.

Les frottis, faits avec un tubercule de la face excisé, montrent des bacilles lépreux en quantité innombrable.

Obs. XI. — W..., apprenti prêtre, 27 ans, natif de Gondar. Parents, frères et sœurs bien portants.

Début il y a 10 ans, par des ulcères à l'extrémité des orteils du pied droit, puis chute des phalangettes jusqu'aux métatarsiens.

Il y a 5 ans, les mains ont subi progressivement les mêmes mutilations. En même temps ont apparu des sensations de brûlures généralisées sur tout le corps avec sensations de chaud et froid; actuellement pas de douleurs vives.

État actuel. — Rien à la face, sauf un épaississement de la narine gauche.

Main droite. Petit doigt. Amputation de la phalangette, disparition de l'ongle du médius. Index, ongle atrophié, racorni.

Main gauche. Petit doigt, ampliations de 2 phalanges. Annulaire, ongle en massue. Phalangette ankylosée, à angle droit avec la phalangine. Médius, ongle réduit à une griffe de 3 millimètres de longueur. Pouce en massue.

Pied droit. Amputation de tous les orteils. Pied gauche, 2 ulcères indolores (mal perforant) dont la tête du premier et du dernier métatarsien. Tronc normal. Peau d'un bronze clair.

Trois gros tubercules au coude droit, dont un est ulcéré et en voie de cicatrisation.

Cuisses, deux larges plaques grises, squameuses, qui démangent le malade de temps en temps.

La peau des genoux est plissée et couverte de nombreux tubercules plats.

La sensibilité tactile est normale, sauf à la face dorsale des mains, la face postérieure des avant-bras et des bras, jusqu'au niveau des attaches brachiales du deltoïde.

La sensibilité sensorielle est intacte.
Jetage purulent. L'examen du pus a été négatif.

Obs. XII. — *Lèpre mutilante anesthésique.* — W..., Galla. Antécédents inconnus. La maladie remonte à l'année de la famine (1890). Le début s'est effectué par le pouce de la main gauche, où ont apparu des tubercules qui se sont ulcérés. Douleurs de brûlure très vives à ce niveau. Pas de syphilis. Gale pustuleuse.

État actuel. — Main gauche : le pouce est rasé avec l'os du métacarpien faisant saillie au milieu du moignon.

Index : l'ongle est soudé sur la première phalange. Du médius dont l'extrémité est en moignon, sort une griffe recourbée absolument analogue à une griffe de chat. L'annulaire est intact, mais recourbé en griffe.

Main droite : pouce et annulaire en massue. Griffe cubitale peu prononcée.

Pieds : orteils non mutilés. Les ongles commencent à s'aplatir. Fissures profondes sous la tête du 2e métatarsien gauche et du 5e droit.

La sensibilité tactile présente certaines particularités. En avant et en arrière, elle est abolie de la tête au pied, sauf sur une zone circulaire, en dessous du genou, formant une sorte de *jarretière* de sensibilité.

La peau du dos et des reins a également conservé sa sensibilité. En dehors de ces points, le malade ne sent plus absolument rien, même quand on ferme une pince à forcipressure ou un clamp sur un point quelconque de sa peau.

La sensibilité gustative est perdue. Les autres sens sont conservés.

Ce malade montre également une dépigmentation en placards irréguliers sur le tronc, en zones de bronze pâle sur marron foncé.

Les fesses sont noires, couvertes de petites rides, et portent des traces nombreuses de tubercules ulcérés guéris.

La diversité des formes cliniques de la lèpre nerveuse, et les signes qu'elle présente en commun avec d'autres maladies nerveuses ressort de la lecture de quelques-unes de ces observations (main en griffe de la syringomyélie, griffe cubitale, facies myopathique, etc.).

Au point de vue de la nature du contage lépreux, des ensemencements nombreux de fragments de peau, de sang ont été faits dans les différents milieux, dans le sérum de bœuf, de mouton, dans le vide et en présence de l'air, sans donner jamais lieu au développement d'aucune culture.

Il ressort de ces observations ce fait intéressant déjà mentionné plus haut, que presque toujours (10 fois sur 12), le début s'est fait par le membre inférieur. Ceci permet de croire que l'infection s'est produite par une excoriation siégeant aux pieds ou aux jambes, qui restent

toujours nus et par conséquent à la suite d'une véritable inoculation sous-cutanée. L'infection du sol par le bacille lépreux, surtout dans les agglomérations quelque peu considérables, n'en paraît que plus probable. La mesure prophylactique la plus efficace à prendre consisterait évidemment dans le port de chaussures protégeant les extrémités inférieures contre l'inoculation.

Peut-être est-ce aux progrès du bien-être et à la disparition de plus en plus grande de l'habitude qu'on avait, dans les temps reculés et au moyen âge, de marcher nu-pieds qu'est due, en même temps qu'aux léproseries, véritables *sanatoriums* pour lépreux, la disparition progressive de la lèpre en Europe.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Étude sur les hématomyélies, par le Dr Jean Lépine (*Thèse* de Lyon, 1900), 1 vol. in-8 de 450 pages. Lyon, A. Stork et Cie, et Paris, Masson et Cie.

L'hématomyélie a été considérée à l'origine comme une entité nosologique et attribuée tour à tour à une hémorragie secondaire, développée dans un tissu nerveux enflammé (hématomyélite), ou à une hémorragie primitive, produite en tissu sain. On doit admettre aujourd'hui qu'elle peut résulter de ces deux processus et qu'elle ne constitue nullement une maladie autonome.

Ses causes sont, en effet, multiples. On peut les classer de la façon suivante :

- Hématomyélies secondaires
  - par myélites aiguës.
  - par myélites chroniques : syphilis.
  - par syringomyélies.
  - par tumeurs.
- Hématomyélies primitives
  - traumatiques
    - par action directe
      - Fractures.
      - Luxations.
    - par action indirecte
      - Flexion exagérée de la tête en arrière.
      - Élongat. de la moelle (suspension dans le tabes, dystocie).
      - Élongation des racines spinales.
      - Commotion médullre.
  - spontanées
    - par congestion
      - Effort, coqueluche, épilepsie, tétanos.
      - Froid, suppression des règles.
    - par maladie hémorragipare.
    - par lésions vasculaires
      - Anévrysmes miliaires.
      - Athérome.
      - Syphilis.
  - par décompression atmosphérique brusque.

Le plus souvent, plusieurs facteurs interviennent simultanément et c'est pourquoi l'hématomyélie est rare, alors que les causes susceptibles de la provoquer sont banales. On peut dire qu'il existe pour la moelle une véritable prédisposition à l'hémorragie, et que cette prédisposition résulte d'une fragilité relative de son système vasculaire, par suite de lésions des parois des vaisseaux et de stase exagérée. Par exemple, chez un épileptique en état de mal, l'action traumatique d'une chute vient s'ajouter à la congestion qui résulte de l'attaque. Ou bien

la congestion survient au cours d'un état infectieux qui a déjà affaibli la résistance vasculaire.

Dans les hématomyélies primitives, les lésions affectent deux formes principales. Tantôt l'hémorragie est due à la rupture des vaisseaux de la région centrale qui cheminent parallèlement au canal épendymaire (hématomyélie traumatique par extension exagérée du rachis); tantôt elle est due à la rupture des vaisseaux, surtout capillaires, de la substance grise congestionnée (efforts, congestions diverses, décompression).

Dans plusieurs séries d'expériences personnelles, l'auteur a réalisé l'hématomyélie sous différents modes :

a. L'injection intra-médullaire de sang dans les cordons postérieurs a été suivie de la propagation en hauteur dans la substance grise et surtout dans le canal central; les cornes antérieures opposent une grande résistance à l'infiltration sanguine. Cette injection de sang aboutit à la constitution d'un foyer ramolli.

b. Par la piqûre, on provoque le développement d'une myélite avec dilatation vasculaire et extravasation de sang, avec prédominance dans la substance grise. Le canal ceutral se dilate sous l'influence de l'afflux de la lymphe et sa dilatation irrégulière donne lieu parfois à des hydromyélies partielles ou moniliformes.

c. La commotion par choc détermine des lésions immédiates de congestion, d'extravasation et de dilatation du canal central, et des lésions inflammatoires tardives avec réaction modérée de la névroglie.

d. La décompression brusque, telle qu'elle s'exerce chez les ouvriers travaillant dans les caissons d'air comprimé, donne lieu à des embolies gazeuses, par dégagement des gaz du sang, d'où résultent des infarctus hémorragiques. En outre, la distension excessive de l'intestin chasse le sang des viscères abdominaux et provoque ainsi la congestion exagérée de la moelle.

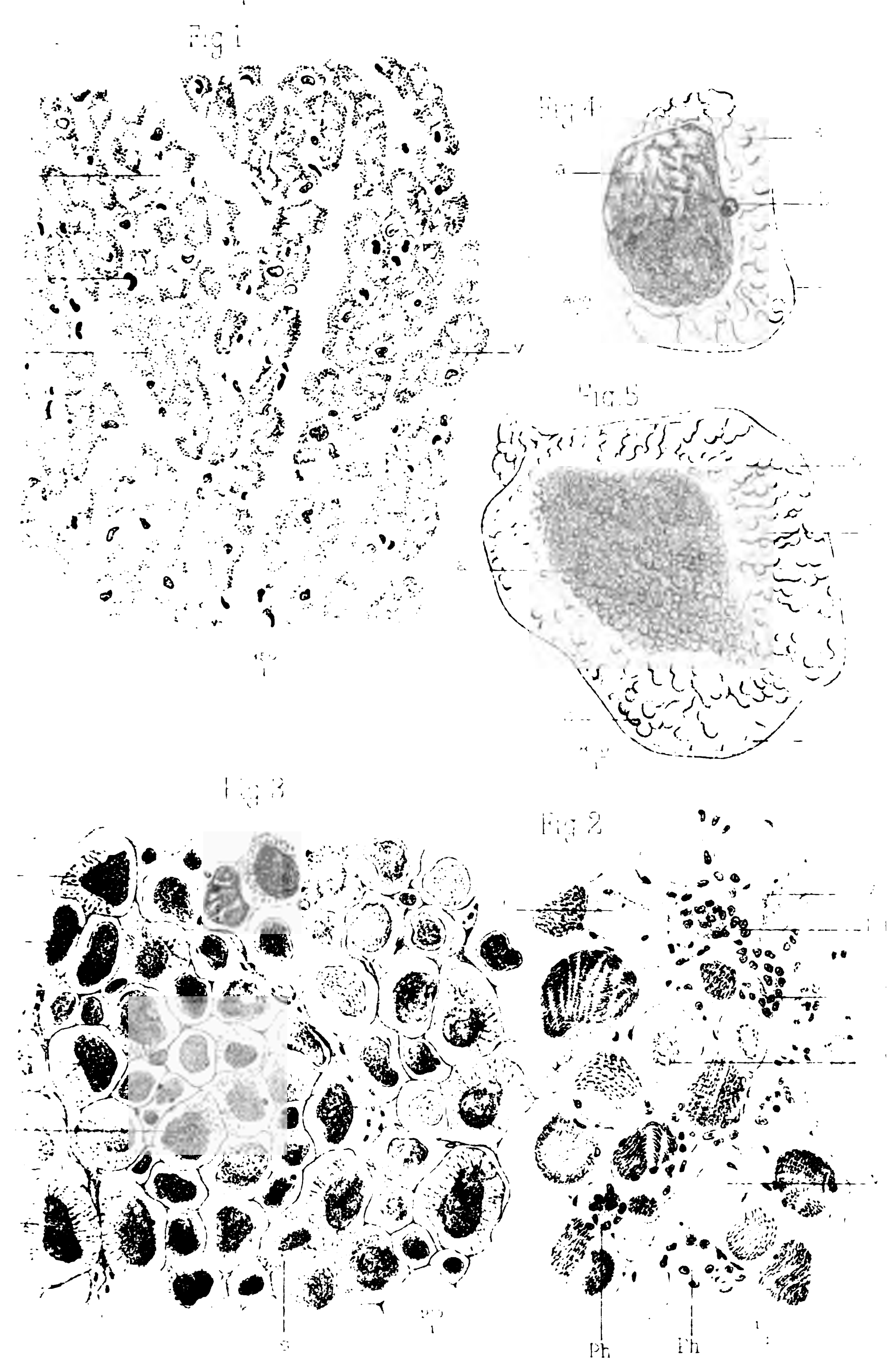
La question des rapports de la syringomyélie avec l'hématomyélie est l'un des points les plus intéressants et les plus discutés encore de l'anatomie pathologique. Il est parfois difficile de savoir si l'hémorragie a précédé ou suivi la formation de la cavité, lorsque les parois sont infiltrées de pigment sanguin. D'autre part, dans les syringomyélies post-traumatiques, il paraît établi que la prolifération névroglique peut se développer sans hémorragie.

La symptomatologie n'a rien de caractéristique : le siège de la lésion détermine surtout la forme des symptômes; la paraplégie apoplectiforme n'appartient pas en propre à l'hématomyélie. Aussi le diagnostic doit tenir un plus grand compte des circonstances étiologiques que des symptômes proprement dits.

Outre une contribution personnelle très importante à l'étude expérimentale de l'hématomyélie, cette thèse renferme la relation de toutes les observations publiées chez l'homme et une bibliographie très étendue, qui en font le travail le plus considérable qui ait paru sur cette affection.

C. A.

Le Gérant : G. MASSON.



Masson & Cie Éditeurs

(R. de F. Wurtz et Leredde).



Masson & Cie, Editeurs

Berthaud, Pari

(R. de F. Wurtz et Leredde).



Masson & Cie, Editeurs

Berthaud.

12° Année. Juillet 1900. N° 4.

MEMOIRES ORIGINAUX

I

SUR UNE SEPTICO-PYOHÉMIE DE L'HOMME

SIMULANT LA PESTE

ET CAUSÉE PAR UN STREPTO-BACILLE ANAÉROBIE

PAR

MM. **Paul COURMONT** et **CADE**

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE DE M. LE PROFESSEUR BONDET ET DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING)

Le champ d'étude des microbes anaérobies pathogènes s'étend de jour en jour à mesure que sont appliqués à la clinique des procédés plus précis d'investigation bactériologique. La recherche systématique des anaérobies dans les maladies humaines conduira certainement encore à des découvertes intéressantes et fécondes.

C'est en appliquant cette méthode générale que nous avons pu élucider la pathogénie exacte d'une septico-pyohémie mortelle de l'homme et étudier un strepto-bacille anaérobie pyogène spécial.

L'intérêt de cette étude apparut dès l'abord à l'aspect assez spécial de l'affection humaine que nous eûmes l'occasion d'étudier dans le service et sous la direction de M. le professeur Bondet.

Il s'agissait d'une septicémie grave à marche rapide évoluant chez un jeune homme avec un cortège symptomatique terrifiant. Adéno-phlegmon sus-claviculaire à marche suraiguë, signes mal définis d'une inflammation pulmonaire diffuse avec crachats sanglants, symptômes généraux des grandes infections mortelles, tel était le tableau général tellement dramatique de cette maladie que l'on put se demander au début s'il ne s'agissait pas, malgré l'invraisemblance du fait, d'un cas de peste bubonique, tant étaient grandes certaines analogies avec cette maladie.

On sait que d'autres microbes que le bacille de Yersin peuvent donner des infections générales simulant la peste; tel le bacille fluorescent décrit récemment par Rocha, Lepierre et Fonseca[1].

L'examen bactériologique vint résoudre la difficulté, montrant que le pus de l'adéno-phlegmon, bien que renfermant uniquement des bacilles un peu analogues au bacille de Yersin, n'était pas pathogène pour la souris et ne cultivait pas à l'air. Des cultures anaérobies nous permirent au contraire d'isoler à l'état de pureté un strepto-bacille spécial, pathogène et pyogène pour certains animaux, et dont nous avons poursuivi pendant plusieurs mois l'étude morphologique et expérimentale.

I. — ÉTUDE CLINIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

Observation clinique. — Le vendredi 9 février entrait à l'Hôtel-Dieu, salle Saint-Augustin, dans le service de notre maître M. le professeur Bondet, un jeune homme, J. D..., qui d'emblée attira notre attention par la gravité de son état et les allures assez étranges de son affection.

Étendu dans son lit, sans forces, la face pâle et amaigrie, la peau chaude et sèche, les yeux brillants dans un visage anxieux et abattu, le pouls rapide, la langue légèrement rôtie, assez indifférent et d'ailleurs entendant mal les questions qu'on lui pose, ce malade offrait bien au premier coup d'œil l'ensemble symptomatique d'une infection maligne.

Son histoire était d'ailleurs très simple : dans ses antécédents héréditaires on ne trouvait rien à noter : sa mère vivante et en bonne

1. Rocha, Lepierre et Fonseca, Un cas d'infection simulant la peste bubonique (*Soc. de biologie*, 10 mars 1900).

santé, son père mort avec un cancroïde de la lèvre; ses frères ou sœurs tous bien portants.

Dans ses antécédents personnels on relevait seulement une pleurésie droite en 1891, et terminée, sans thoracentèse, par la guérison après 3 semaines de durée. Bonne santé habituelle; aucune habitude alcoolique, jamais d'affection vénérienne.

Il avait ressenti seulement quelques jours auparavant les premières atteintes de son mal; d'abord il s'était mis à tousser et s'était plaint de la gorge, mais sans être particulièrement gêné par ces phénomènes et sans ajouter grande importance à ces manifestations à allures plus ou moins grippales.

Le 3 février la scène changeait assez brusquement : le malade éprouvait de *violents frissons*, la température s'élevait et persistait dans de hauts sommets; l'anorexie devenait complète, les fonctions intestinales paresseuses; des *vomissements* assez abondants survinrent en même temps que les frissons.

Jamais il n'y eut de points de côté, jamais d'expectoration bien notable, malgré quelques quintes de toux.

Mais ce qui gênait le plus le malade, c'était une *douleur vive*, apparue dès le début, au niveau du *creux sus-claviculaire droit*, très rapidement accompagnée d'un *gonflement notable* de la région et rendant très pénibles les mouvements de la tête. C'est surtout sur les symptômes généraux de *grande prostration* ayant accompagné cette tuméfaction locale qu'insiste le malade.

Voici maintenant ce que révélait un examen soigneux de notre sujet :

L'abdomen ne présente rien de notable et toute idée de dothiénentérie est immédiatement écartée : il n'y a ni météorisme, ni douleur, ni gargouillement, ni taches rosées. La rate elle-même n'est pas grosse. Seul le foie paraît un peu augmenté de volume, et déborde de un travers de doigt le rebord costal. Pas de diarrhée.

Au *cœur*, on note des bruits rapides, réguliers et un léger assourdissement du premier bruit.

Le pouls est ample, de tension faible et bat 120 fois à la minute.

Du côté des *poumons* on relève seulement un peu de submatité et une légère obscurité respiratoire à la base droite sans modifications des vibrations. Les sommets sont indemnes. Néanmoins le sujet expectore quelques crachats muco-purulents, adhérents et légèrement rouillés.

L'*urine* est colorée, chargée et offre un disque net d'albumine.

Enfin, on constate au niveau de la *région sus-claviculaire droite* une tumeur molle du volume d'un œuf de pigeon, sans empâtement périphérique, légèrement douloureuse à la pression et donnant nettement la sensation de fluctuation.

La peau à ce niveau n'a pas subi de modifications inflammatoires.

Bref, il paraît s'agir d'un ganglion ayant subi la fonte purulente, presque d'emblée et sans avoir été précédée ou accompagnée de réaction périphérique notable, d'une sorte d'adéno-phlegmon ou de bubon suppuré.

On ne trouve rien sur le membre supérieur qui puisse constituer une porte d'entrée à cette infection.

Il n'y a pas traces de lymphangite. Il en est de même au niveau du cou et de la partie supérieure du thorax. Il n'y a pas de chaîne ganglionnaire cervicale, pas d'adénopathie axillaire.

On ne constate rien d'anormal du côté des amygdales, dont le malade ne se plaint plus. Rien d'anormal sur le reste des téguments.

Ce tableau clinique, on le voit, était assez singulier. Les manifestations morbides que nous observions ne paraissaient rentrer dans aucun cadre défini; et, d'autre part, cette coexistence d'un bubon survenu rapidement et rapidement suppuré au cours d'un état général très grave, le début relativement brusque, les signes pulmonaires assez vagues mais accompagnés d'une expectoration rouillée, tout cet ensemble symptomatique, en dépit du caractère exceptionnel du fait et en dépit de toute notion d'épidémicité ou de contagion, éveillait l'idée de la peste bubonique. Aussi, immédiatement, pratiquions-nous une ponction du bubon avec une seringue stérilisée armée d'une grosse aiguille. Quelques gouttes de pus étaient retirées et soumises aussitôt à l'examen bactériologique, ainsi d'ailleurs que le sang et les crachats (Voir plus loin les résultats de ces examens dont certains détails ne faisaient que compléter les analogies avec la peste bubonique).

Le 11 février, le malade a, vers le matin, deux grands frissons avec tremblement de tout le corps. Son état est à peu près le même : toujours abattu, la langue très sèche, les mouvements respiratoires accélérés, la toux assez fréquente, l'expectoration toujours peu abondante, adhérente et muco-purulente. Pas de purpura. Il n'existe pas d'autre bubon que celui déjà signalé.

Le 13, il n'y a aucune modification à l'état du malade. Aux poumons on perçoit seulement quelques râles sonores disséminés.

Nous prions notre ami le Dr Tixier d'inciser le bubon sus-claviculaire : il s'écoule environ un verre de pus brun chocolat, sans odeur, avec des débris sphacélés. La cavité est drainée.

Le pus est recueilli et soumis à l'examen bactériologique (voir plus loin).

Le 14, l'état est toujours très grave, l'abattement fait des progrès, la température reste élevée, le pouls accéléré, de tension faible. On ne constate pas de phénomènes nouveaux du côté des poumons.

Le malade se plaint de souffrir au niveau de l'épaule droite. Les mouvements de cette épaule sont douloureux ainsi que la pression sur l'article.

Le 15, on note qu'il y a eu de la diarrhée pendant la nuit précédente.

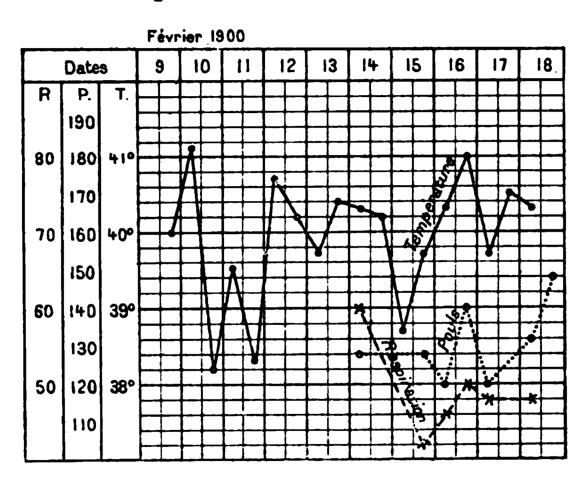
En refaisant le pansement cervical on constate qu'il s'est écoulé par la plaie beaucoup de pus brunâtre et fétide.

On pratique dans cette cavité une injection d'eau oxygénée.

On institue des injections sous-cutanées quotidiennes de sérum artificiel.

Le 17, l'aggravation est toujours progressive (voir le tracé thermique).

Le 18, le malade est très abattu, ses lèvres sont fuligineuses, sa langue est rôtie, le tégument est couvert de sueurs.



De temps en temps le malade est agité de soubresauts, de claquements de dents.

Le soir il est sans connaissance; le pouls est petit et bat 148 fois par minute; les mouvements respiratoires sont accélérés (48 à la minute), superficiels et un peu irréguliers.

Le malade succombe ce jour-là à 7 heures du soir.

II. — EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A. L'*autopsie* a été pratiquée le 20 février, 36 heures après la mort. Le cadavre est en bon état de conservation. Pas de plaques violacées sur le tégument. Par la bouche et le nez s'est fait un écoulement d'une sanie jaunâtre.

Les deux plèvres contiennent un peu de liquide roussâtre; à gauche quelques adhérences légères, à droite les adhérences sont plus étroites et on est obligé d'enlever la plèvre pariétale. Une fois les organes thoraciques enlevés, un stylet est enfoncé par l'ouverture cutanée de l'abcès sus-claviculaire et montre qu'il n'y a pas de trajet conduisant dans

la cavité pleurale. En insistant davantage, le stylet se dirige vers le médiastin.

Le poumon gauche (poids : 700 grammes) présente à sa surface quelques fausses membranes fibrineuses récentes. On aperçoit par transparence sous le feuillet viscéral de la plèvre des îlots blanchâtres, arrondis et irrégulièrement découpés, de teinte blanc jaunâtre. A la coupe, on constate que ce sont des abcès; les plus gros, du volume d'une noix, ont un centre liquéfié, remplis par un pus jaune sale; les plus petits, variant du volume d'un pois à une noisette, sont plus durs et à la coupe montrent une substance jaune homogène non ramollie au centre. Leur contour est polycyclique, et le tissu pulmonaire périphérique est tantôt induré, constitué par un parenchyme noirâtre, résistant à la coupe (les morceaux gagnent le fond de l'eau), tantôt simplement congestionné.

L'ensemble de ce parenchyme est d'un brun grisâtre, et la surface de section permet de constater l'issue hors des bronches d'un mucus louche et de pus, et la pression fait ruisseler un liquide œdémateux, sanieux.

Sur ce fond uniforme, les abcès tranchent par leur couleur et sont irrégulièrement répartis dans les différents lobes, les uns superficiels, les autres profonds, au nombre d'une douzaine environ.

Au sommet de ce poumon la surface est froncée, et à la coupe on constate un petit nodule tuberculeux, en partie caséeux, en partie calcifié.

Le poumon droit (poids : 730 grammes) est beaucoup plus adhérent. Les lésions y sont identiques (abcès, parenchyme congestionné, œdème, etc.), mais les abcès sont beaucoup moins nombreux.

Cœur (poids : 300 grammes). La cavité péricardique contient une certaine quantité de liquide sanguinolent (ni fausses membranes, ni adhérences).

L'examen minutieux du cœur ne montre aucune trace d'endocardite (valvules saines et souples), mais il y a une forte imbibition cadavérique.

Le myocarde est flasque, décoloré, se déchire aisément.

Rien du côté de l'aorte.

Les ganglions médiastinaux sont tuméfiés, sans présenter de traces de suppuration. Entre le foie et le diaphragme existent des adhérences péritonéales étroites, déterminant la formation de poches contenant un liquide roussâtre. Le foie (poids : 1 650 grammes) est légèrement décoloré, mou, sans traces d'abcès.

La *rate* (poids : 150 grammes) est un peu grosse, molle, diffluente. Pas de périsplénite, pas d'abcès.

Les *reins* (poids : 180 grammes) sont congestionnés, cadavériques.

Les anses intestinales sont libres. Pas d'ulcérations à la surface interne du tractus digestif. La cavité péritonéale contient quelques cuil-

lerées de liquide sanguinolent, mais pas de pus, pas de fausses membranes, pas d'ecchymoses.

La surface cutanée ne présente aucune trace d'abcès ni de lésions quelconques.

En résumé, de par ces constatations nécropsiques, il s'agit d'une infection générale sans autres localisations organiques importantes que le bubon et les altérations pulmonaires (forte congestion et production de nombreux abcès).

D'après les résultats de l'autopsie combinés à l'histoire clinique, on peut concevoir de la façon suivante la marche de l'infection. A la faveur de l'amygdalite notée au début de l'affection, le microbe pathogène s'est introduit dans les voies lymphatiques et localisé d'abord dans les ganglions sus-claviculaires d'où seraient parties les embolies microbiennes dont la fixation dans le réseau alvéolaire du poumon auraient amené les abcès multiples constatés à l'autopsie.

On peut soutenir encore que l'infection, d'origine amygdalienne probablement, s'est généralisée par la voie sanguine, donnant une septicémie avec double localisation consécutive : bubon sus-claviculaire et abcès du poumon; ce qui pourrait plaider en faveur de cette hypothèse, c'est que les phénomènes pulmonaires et le bubon suppuré se sont développés en même temps, avec un début nettement établi, le jour où le malade ressentit de grands frissons et une violente douleur au creux sus-claviculaire.

B. *Examen histologique*[1].

α) *Examen du sang.* — La veille de la mort l'examen du sang au point de vue leucocytaire donna les résultats suivants :

N. des leucocytes = 20000.

Polynucléaires :	93 0/0.
Mononucléaires :	5 0/0.
Lymphocytes :	2 0/0.

β) *Poumons.* — Ces pièces ont été fixées soit par l'alcool, soit par le liquide de Müller, coupées après inclusion dans la paraffine, et colorées par l'hématéine et l'éosine.

Voici ce que nous avons observé :

1° Sur les coupes intéressant un abcès superficiel assez volumineux :

1. Cet examen a été pratiqué au Laboratoire d'histologie de la Faculté.

L'abcès se détache nettement par sa coloration violet foncé sur les tissus ambiants. Cette coloration, quoique générale, n'est pas uniforme et certains îlots sont d'un violet plus pâle, correspondant à des points en état de régression plus avancée. Les limites de l'abcès sont assez nettes, sur ses bords néanmoins l'infiltration leucocytique est plus marquée dans le parenchyme ambiant. Il n'y a pas de traces de réaction périphérique connective, pas de tendance à l'enkystement.

Dans cette masse abcédée, on peut en quelques points reconnaître des restes de la structure alvéolaire de l'organe, mais en général, cependant, les alvéoles sont réunis et forment une masse compacte où l'on ne peut plus distinguer qu'une réunion de globules de pus pressés les uns contre les autres. Dans certains îlots en voie de destruction, les noyaux de ces globules perdent de leur netteté et les limites cellulaires s'effacent.

Au niveau et au-dessus de cet abcès superficiel, la plèvre viscérale épaissie présente de nombreux capillaires gorgés de sang et même des hémorragies interstitielles. Elle offre une infiltration leucocytique très marquée.

Au pourtour de l'abcès, ce qui domine, c'est la congestion avec des capillaires alvéolaires distendus et même certains alvéoles remplis de globules rouges. D'autres ne contiennent que des leucocytes. Dans un certain nombre, on peut noter un réseau fibrineux comprenant dans ses mailles des globules rouges et blancs, mais en général ce réseau fibrineux est pauvre et lâche, et bien des alvéoles en sont dépourvus. Ajoutons que, dans la plupart, l'endothélium pulmonaire est desquamé.

2° Sur les coupes intéressant des régions où on ne note pas à l'examen macroscopique de formations suppurées, voici ce que l'on constate : desquamation de l'endothélium, assez générale ; quelques exsudats fibrino-leucocytiques dans certains alvéoles, congestion des capillaires alvéolaires.

Il existe en outre un certain nombre d'îlots où les lésions sont plus marquées. Ces îlots irrégulièrement répartis comprennent ordinairement un ou deux véritables petits abcès microscopiques uni- ou pluri-alvéolaires, et surtout une grappe d'alvéoles bourrés de globules rouges presque à l'exclusion des leucocytes.

Les petites bronches ont pour la plupart leur lumière libre ou contenant seulement quelques hématies et quelques globules blancs.

Les travées connectives qui sillonnent le parenchyme présentent seulement un léger degré d'infiltration leucocytique.

En somme ces poumons présentent un semis d'abcès, de volume variable et d'âge très divers : les uns gros comme des amandes, les autres microscopiques et même réduits à un ou deux alvéoles. Autour de ceux-ci, on note une grappe d'alvéoles bourrés de globules rouges. Il semble donc

s'être produit à ce niveau, par le fait d'une embolie septique, un petit infarctus déjà en voie de suppuration. Dans l'intervalle de ces îlots, congestion vasculaire et lésions inflammatoires diffuses : alvéolite catarrhale et aussi, quoique à un moindre degré, alvéolite fibrineuse.

Il nous faut remarquer : d'abord le peu d'intensité des lésions bronchiques montrant bien que l'infection de l'organe a dû s'effectuer par la voie circulatoire, et en second lieu le faible degré de l'exsudation ou mieux de la réaction fibrineuse bien en rapport avec la rapide gravité et l'intensité de l'infection.

Nous avons recherché sur des coupes de poumon colorées soit à la thionine phéniquée et à l'éosine, soit au bleu de Löffler (après fixation par l'alcool) les micro-organismes pathogènes de ces lésions. Nous avons pu retrouver, non sans difficulté, dans l'épaisseur de la coupe, particulièrement après la coloration par la thionine, quelques bacilles courts ressemblant à ceux colorés dans le pus du bubon. En outre, nous devons signaler la présence de gros bacilles de la putréfaction, formant des bâtonnets plus ou moins longs, parfois sporulés, bien visibles même avec un faible grossissement; ces bacilles, que nous retrouvons d'ailleurs dans tous les organes, que nous avons examinés, prennent le Gram.

B. Nous avons examiné des fragments des divers organes recueillis soit dans le liquide de Müller, soit dans l'alcool fort. Tous ces organes sont le siège de profondes altérations cadavériques rendant impossible un examen minutieux. Il est d'ailleurs conforme à la règle de noter une aussi rapide putréfaction chez un sujet ayant succombé à la suite d'une infection générale très intense.

Le *rein* est très cadavérique, et il est impossible d'y faire la part des altérations qui ont pu s'y produire avant la mort.

Il en est de même pour le *cœur*. Remarquons cependant que sur les préparations obtenues après fixation par le liquide de Müller osmiqué, on retrouve des traces de dégénérescence graisseuse (ces coupes portaient sur un des piliers du ventricule gauche).

Le *foie* est de même le siège de lésions cadavériques assez avancées, très accentuées surtout en certains points et particulièrement à la surface de l'organe. Il présente un degré accentué de dégénérescence graisseuse.

Dans la *rate*, nous relevons seulement une congestion très marquée Par places on observe de véritables et larges lacs de globules rouges.

L'examen des coupes d'un des gros *ganglions du hile pulmonaire* révèle de profondes altérations : des îlots entiers sont frappés de nécrose et sont constitués par une substance amorphe. Plus loin, les éléments cellulaires en voie de destruction laissent encore cependant distinguer leur noyau. Enfin, par places, le tissu lymphoïde est bien reconnaissable et les noyaux des cellules prennent une coloration normale.

Il est très probable que ces altérations relèvent en partie de lésions secondaires cadavériques. On retrouve d'ailleurs dans ce ganglion le même gros bacille que nous avons vu dans la plupart des organes et qui est certainement fait d'une infection cadavérique.

III. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Étant donnés les caractères de gravité de la maladie que nous observions et ses curieuses analogies cliniques avec un cas de peste bubonique, nos recherches expérimentales furent conduites d'abord dans un but de diagnostic rapide, pour éliminer cette affection à laquelle on pouvait et devait penser tout d'abord, et ensuite dans un but théorique, pour étudier le microbe que nous avions découvert.

Le jour de l'entrée du malade l'abcès sus-claviculaire fut ponctionné avec une seringue stérilisée, du sang fut prélevé dans la veine céphalique, avec toutes les précautions d'usage; 4 jours plus tard, à l'ouverture chirurgicale du phlegmon, du pus fut encore recueilli pour nos expériences. Le pus et le sang prélevés le premier jour furent inoculés à deux souris (voir exp. I et II) et ensemencés en bouillon à l'air libre, et immédiatement examinés.

L'examen du sang ne montra aucun microbe. Mais les préparations du pus du phlegmon ne faisaient qu'augmenter nos perplexités. Elles montraient en effet, en nombre extrêmement considérable, de petits bacilles courts et trapus pour la plupart, ovoïdes ou allongés, seuls ou groupés en diplobacilles ou juxtaposés en petits amas, en palissade, assez bien colorés par le violet de gentiane phéniqué et mieux encore par la fuchsine phéniquée, montrant souvent deux extrémités plus colorées que le centre resté clair, et enfin se décolorant par la méthode de Gram. Il y avait là bien des carac-

tères de ressemblance avec les bacilles découverts par Yersin dans le pus des bubons pesteux; cependant le nôtre était un peu plus petit.

L'étude des crachats ne venait pas élucider le problème à cause de la richesse bactérienne de ceux-ci : à côté de quelques éléments semblables à ceux que nous venons de décrire se trouvaient de nombreux pneumocoques et bacilles divers.

Heureusement que le résultat des cultures et des inoculations vint trancher la question. La souris inoculée avec le sang ne mourut qu'en 4 jours, sans présenter dans ses humeurs d'éléments bacillaires ni de lésions caractéristiques. *La souris inoculée avec le pus ne mourut pas et a survécu indéfiniment.*

Les cultures du sang à l'air libre furent négatives. Celles du pus parurent d'abord positives à cause d'un léger trouble et de la présence dans ce bouillon d'un assez grand nombre de bacilles, ce qui était dû en partie à la diffusion dans le liquide du pus bacillifère et à la prolifération de quelques rares éléments.

L'état de ces pseudo-cultures les jours suivants, leur réensemencement stérile nous prouva que le résultat était négatif.

Le diagnostic de peste était définitivement écarté par la survivance des souris inoculées le premier jour et par l'absence de cultures aérobies tentées avec le pus ponctionné avec la seringue de Pravaz.

Avec le pus recueilli plus abondamment lors de la ponction chirurgicale, nous pûmes constater dans les préparations le même court bacille que la première fois, en très grande abondance, et multiplier les ensemencements, faire des cultures abondamment ensemencées à l'air libre et *dans le vide*.

C'est grâce à ces dernières que nous pûmes isoler et cultiver le strepto-bacille anaérobie que nous étudions ici et avec lequel nous reproduisîmes des lésions suppurées mortelles chez les animaux.

1° *Cultures du bacille.*

A) *Avec le sang.* — Le jour de l'entrée du malade, 2 centimètres cubes de sang veineux, recueilli au pli du coude avec toutes les précautions nécessaires, furent ensemencés dans cinq tubes de bouillon et mis à 37° à l'air libre. Tous ces tubes restèrent stériles. Il est probable que des prises de sang répétées et surtout dans les derniers jours auraient donné *dans le vide* des cultures positives. Nous verrons en effet que le sang des lapins morts après inoculation de ce bacille fournit souvent des cultures anaérobies positives.

B) *Avec le pus. Cultures en bouillon à l'air.* — Nous osons à peine prononcer le mot de cultures aérobies en ce qui concerne notre microbe. Le plus souvent en effet, le pus ensemencé en petite quantité reste stérile à l'air et + 37°, qu'il provînt de l'homme ou des animaux infectés; c'est ce qui nous arriva avec les quelques gouttes de pus recueillies par ponction du phlegmon du malade, bien que ce pus fourmillât de bacilles. Cependant si l'on ensemence une grande quantité de pus dans très peu de bouillon, on peut voir le liquide rester trouble, et le microscope montre le développement du bacille en longues chaînettes agglutinées et formant des flocons ou en très longs filaments.

Mais une seconde génération à l'air et + 37° reste toujours stérile.

Il semble donc que la présence en grande quantité du pus du sujet infecté permette la maigre végétation d'une seule génération aérobie; c'est à peine si l'on peut prononcer le mot de culture.

Cultures en bouillon dans le vide. — En bouillon et dans le vide, les cultures du pus se développent bien et assez rapidement.

Mais il semble que pour obtenir sûrement des cultures ce pus doive être ensemencé directement et rapidement en bouillon dans le vide. Du pus humain de la première ponction fourmillant de bacilles, mais ayant été dilué dans du bouillon et laissé deux jours à l'air libre à + 37°, ne cultiva plus ensuite en cultures anaérobies.

Au contraire, en ensemençant directement et abondamment le pus soit du bubon et des abcès pulmonaires de l'homme, soit des abcès hépatiques des lapins, nous avons *constamment obtenu des cultures pures bien développées.*

C. *Avec la rate.* — Quelques gouttes de suc splénique recueillies à l'autopsie du malade ne donnèrent pas de cultures dans le vide. L'examen microscopique n'avait pu d'ailleurs y déceler de bacilles.

D. *Avec les épanchements des séreuses.* — Les cultures ont été faciles à obtenir soit chez l'homme (sérosité pleurale de l'autopsie), soit chez les animaux inoculés (épanchement pleural séreux chez le lapin dans l'exp. VIII).

Quel qu'ait été le point de départ des cultures, celles-ci ont présenté les caractères suivants.

CARACTÈRES DES CULTURES ANAÉROBIES.

Milieux liquides. — En bouillon peptoné ordinaire à + 37° et dans le vide, les cultures de première et seconde générations sont assez rapides et assez riches.

Elles se font sous forme de petits grumeaux et flocons blanchâtres qui se disposent le long du tube. Le liquide peut se troubler partiellement ou rester limpide; il n'y a pas de voile. L'agitation détruit partiellement ces grumeaux.

L'odeur de ces cultures est un peu fétide.

Leur vitalité est assez grande; nous avons pu réensemencer avec succès des cultures de 30 jours.

Mais les générations successives sont de moins en moins vivaces. A la troisième génération le développement se fait bien plus lentement; les grumeaux sont plus petits, à peine visibles pendant les premiers jours; la culture reste maigre.

Nous avons pu obtenir trois générations successives, mais la quatrième reste le plus souvent stérile.

En bouillon additionné de sang de lapin, les cultures sont un peu plus floconneuses, et se développent bien.

D'ailleurs le phénomène de l'agglutination s'observe très nettement dans les cultures obtenues avec le sang ou le liquide pleural des animaux infectés. Celles-ci se développent en gros flocons, soit séparés, soit réunis en masses volu-

mineuses ou en sortes de fausses membranes blanches.

Dans ces cas, l'agitation arrive à peine à détacher quelques grumeaux; les fausses membranes ne se dissocient pas comme dans les cultures ordinaires et le liquide reste clair.

Dans le lait nous n'avons pas obtenu de culture à proprement parler; on ne retrouve dans ce milieu ensemencé que quelques bacilles. En tout cas le lait n'est pas coagulé.

Sur milieux solides, on obtient difficilement des cultures, même dans le vide.

Sur gélose à + 37° nous avons obtenu une culture après plusieurs essais. Elle se développa très lentement, et ce n'est qu'en examinant le tube au bout d'un long temps que nous vîmes un léger voile grenu irrégulier, peu élevé, transparent, formé de petits grains analogues à ceux des cultures de pneumocoques sur gélose.

Sur sérum gélifié à + 37° nous n'avons eu de colonies visibles qu'au bout d'un long temps, sous forme de petites taches plates blanchâtres; parfois le liquide de condensation devenait trouble.

Sur pomme de terre, pas de cultures visibles.

Sur gélatine à + 20° nous n'avons eu que des insuccès, sauf une fois où, dans le fond du tube, au point d'accumulation du liquide ensemencé se concréta un mince voile grisâtre peu étendu ; pas de liquéfaction.

Nous n'avons rien obtenu par piqûre dans la gélatine.

En somme, il s'agit d'un microbe d'une vitalité moyenne, ne donnant des cultures bien développées qu'à + 37°, en bouillon peptoné et dans le vide, sous forme de flocons et de grumeaux. Cultures difficiles à obtenir sur milieux solides à + 37°. Dans tous les cas, *sur les milieux usuels de laboratoire*, il s'est comporté comme un anaérobie strict.

Nous n'avons jamais constaté de production de gaz.

2° *Morphologie du bacille.*

Coloration. — Ce bacille se colore bien par les colorants usuels, spécialement par la fuchsine phéniquée de Ziehl ; le violet de gentiane phéniqué agit plus lentement et laisse souvent le centre du bacille incolore.

Le bleu de Lœffler agit moins rapidement encore.

La thionine phéniquée le colore assez bien.

Par la méthode de Gram on obtient une *décoloration complète*.

Les acides forts ou faibles le décolorent rapidement.

L'aspect du bacille varie un peu selon les milieux.

A) *Dans les humeurs.* — Nous ne l'avons pas constaté dans le sang.

Dans les crachats que nous avons pu examiner, la flore

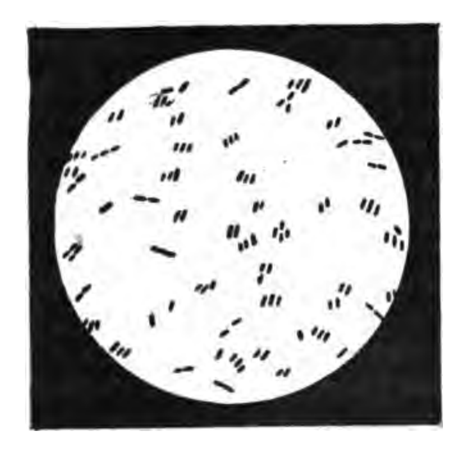


Fig. 1. — Préparation du pus du bubon humain (moins les globules). Dessinée à la chambre claire.

Leitz. Obj. immers. hom. 1/16. Ocul. 5; tirage, 18.

microbienne était trop abondante pour que nous puissions donner avec certitude les caractères de notre microbe. Ces crachats contenaient des cocci, des pneumocoques, de grands bacilles et enfin, en assez grande abondance, des petits diplobacilles trapus se décolorant partiellement par la méthode de Gram et que nous croyons être notre microbe ; mais nous n'avons pu faire de cultures d'isolement.

C'est dans le pus soit de l'homme (phlegmon sus-claviculaire, abcès pulmonaires), soit des animaux (abcès du foie des lapins, abcès sous-cutané du cobaye), que nous l'avons constamment rencontré avec des caractères constants.

Dans le pus du malade une simple coloration au violet de gentiane phéniqué, ou mieux au liquide de Ziehl, montre en très grande abondance de petits bacilles trapus, rectilignes, arrondis aux extrémités, de moins de 1 μ de longueur en général, mais de dimensions un peu variables, depuis la forme très courte, ressemblant à un cocco-bacille, jusqu'au bacille nettement défini.

Le groupement de ces éléments est variable : par bacilles isolés, par diplo-bacilles, par courtes chaînettes de trois éléments ; souvent quelques bacilles se juxtaposent en palissade [1].

La coloration de ces bacilles est uniforme (surtout avec le violet de gentiane phéniqué employé rapidement) ou plus accusée aux deux bouts, laissant un espace clair comme pour le bacille de la peste. Avec les couleurs phéniquées on voit une légère auréole claire autour de chaque élément sans que cela dessine une capsule nette comme avec le pneumocoque.

La méthode de Gram décolore complètement ces bacilles.

B) *Dans les cultures*, la forme générale et les caractères de coloration sont les mêmes, mais il y a de grandes variations de forme, de dimensions et de groupement.

Dans les cultures jeunes anaérobies en bouillon, les éléments sont un peu plus gros que dans les pus et atteignent et dépassent 1 μ; leur forme et leurs dimensions sont d'ailleurs variables pour une même culture, et l'on peut voir des formes bacillaires allongées atteindre cinq à six fois la longueur ordinaire.

Le groupement se fait toujours en *strepto-bacilles* plus ou moins groupés en amas. Les chaînettes sont plus ou moins longues, pouvant à un faible grossissement simuler un seul bacille très allongé ; elles sont isolées ou bien se détachent d'un amas, ou encore se pelotonnent et forment

1. La figure 1, dessinée à la chambre claire, montre bien les variétés de dimensions et de groupement de ce bacille ; on a supprimé dans le dessin les autres éléments figurés du pus, pour donner à la préparation plus de netteté.

un îlot bacillaire pouvant atteindre de très grandes dimensions ; on voit toujours quelques individus isolés ou groupés par deux ou trois (Voir fig. 2).

On ne voit jamais de capsules.

Le centre de l'élément bacillaire peut rester clair avec les deux bouts colorés.

Dans les cultures vieilles ou mal développées, les élé-



FIG. 2. — Culture anaérobie, en bouillon peptoné, âgée de 8 jours. Dessin à la chambre claire.

Obj. Leitz. immers. 1/16. Ocul. 5; tirage, 18.

ments paraissent plus courts, plus petits, plus trapus, se rapprochant du cocco-bacille.

Dans une culture laissée pendant un mois à l'air après son développement dans le vide, nous avons constaté des formes renflées, volumineuses, arrondies ou ovoïdes, situées au bout ou sur le corps de bacilles allongés.

Les cultures sur gélose montrent des éléments plus volumineux et très réguliers de forme. Chaque bacille atteint ou dépasse la grosseur d'un bacille d'Eberth (2 μ et plus) ; il se montre souvent inégalement coloré (si l'on a agi rapidement), présentant des parties claires et des espaces

sombres. La forme de ces éléments est celle d'un bacille d'Eberth plus aminci à chaque extrémité.

IV. — INOCULATIONS ; VIRULENCE ; LÉSIONS EXPÉRIMENTALES.

Nous avons inoculé aux animaux (chien, lapin, cobaye, souris), soit du sang ou du pus du malade ou des animaux infectés par les cultures, soit des cultures anaérobies.

1° *Inoculation de pus ou de sang.*

A. — *Sang.*

EXPÉRIENCE I. — Du sang du malade recueilli aseptiquement le 11 février, fut inoculé à une *souris* blanche (6 à 8 gouttes sous la peau). Cet animal mourut 4 jours après avec une diarrhée abondante, mais sans trace d'inflammation localisée ni d'abcès. Nous ne pûmes déceler aucun microbe dans son sang.

B. — *Pus.* a) *Inoculation à la souris.*

EXP. II. — Une souris blanche fut inoculée sous la peau avec une goutte de pus du phlegmon sus-claviculaire de l'homme le 11 février. Cet animal n'a présenté aucune lésion locale et a survécu indéfiniment.

b) *Inoculation au lapin.*

EXP. III. — Un lapin fut inoculé dans la veine de l'oreille le 10 mars avec quelques gouttes de pus de l'abcès hépatique du lapin de l'expérience VIII (voir plus loin). Ce pus avait été dilué dans du bouillon.

L'animal mourut en 2 jours d'une septicémie ; il ne présentait qu'une congestion généralisée de tous les viscères et des séreuses, sans abcès ni épanchements. Les cultures dans le vide du sang de ce lapin furent cependant négatives.

c) *Inoculation au cobaye.*

EXP. IV et V. — Le 4 mars, deux cobayes furent inoculés avec quelques gouttes de pus de l'abcès péritonéal du cobaye de l'expérience (voir plus haut) inoculé lui-même avec des cultures.

Le premier de ces cobayes, inoculé sous la peau de la cuisse, eut un abcès volumineux avec ulcère au point inoculé et mourut en 3 semaines ; à l'autopsie il présentait un volumineux abcès local et de la congestion des viscères.

Le deuxième cobaye fut inoculé dans la plèvre avec la même quantité de pus de même provenance. Il mourut en 3 semaines également

avec un très volumineux abcès pleural entouré de fausses membranes, et qui refoulait le poumon mais sans épanchement, sans altération des autres organes, sans abcès pulmonaire.

2° *Inoculation des cultures.*

Les cultures inoculées ont toujours été des cultures en bouillon, anaérobies, d'âge variable.

A. — INOCULATION A LA SOURIS.

Exp. VI. — Une souris blanche fut inoculée sous la peau le 19 février avec quelques gouttes d'une culture du 16 février.

L'animal a survécu indéfiniment sans avoir présenté aucune lésion locale.

B. — INOCULATION AU LAPIN.

a) *Sous la peau.*

Exp. VII. — Un lapin blanc de 2 kilog. reçut, le 20 février, quelques gouttes d'une culture de 4 jours sous la peau de l'oreille.

Il ne se développa pas d'œdème ni de gonflement de l'oreille, mais une sorte d'eschare jaunâtre, à contenu puriforme très dense, entourée d'une aréole rouge, inflammatoire, peu étendue.

Le contenu de cette eschare donne une culture abondante et virulente de notre microbe.

Le lapin mourut 2 mois après, ne présentant à l'autopsie qu'un foie dur, friable, avec quelques cicatrices (d'abcès anciens?), et une surface déprimée par des brides, ficelée comme un foie syphilitique. Les lésions chroniques étaient certainement les traces d'une inflammation hépatique antérieure.

b) *Dans le système veineux.*

C'est surtout par cette voie (veine marginale de l'oreille) que nous avons inoculé nos animaux.

Exp. VIII. — Un lapin gris de 2 kilog. est inoculé le 19 février avec 2/3 de centim. cubes d'une culture sur bouillon de 3 jours.

L'animal meurt le 10 mars (en 19 jours).

Autopsie. — Pleuro-péricardite séreuse avec épanchement abondant très clair.

Aux poumons : congestion; pas d'abcès. Pas d'ascite, mais petits dépôts fibrineux épars sur le péritoine viscéral et pariétal. Grosses fausses membranes blanches autour du foie.

Le *foie* est volumineux et bosselé, criblé d'abcès volumineux, aréolaires, communiquant les uns avec les autres; à contenu central blan-

châtre, puriforme, crémeux et visqueux, entouré lui-même d'une couche de pus grumeleux plus concret, formant une coque entourée d'une zone de congestion intense. L'ensemble constitue une série de cavernules à contenu puriforme blanchâtre.

La *rate* est, par contraste, à peu près normale, non hypertrophiée, sans abcès. Les reins sont sains.

L'*examen microscopique* de ce pus et des fausses menbranes montra de très nombreux bacilles décolorés par le Gram, d'aspect absolument semblable dans le pus à ceux du pus du malade, un peu plus trapus dans les fausses membranes.

Les cultures faites avec le sang, le pus et l'épanchement pleural, dans du bouillon et dans le vide, furent toutes positives. Celles du sang et de la plèvre poussèrent en gros flocons formés de *bacilles agglutinés.*

C'est le pus de ce foie qui fut inoculé à un lapin (exp. III).

Exp. IX. — Un lapin gris et blanc de 2 kilog. est inoculé le 28 février avec 2 centimètres cubes d'une culture de la génération provenant du pus de l'oreille du lapin de l'expérience VII, culture âgée de 5 jours.

Mort le 8 mars (en 9 jours).

Autopsie. — Péricardite séreuse louche.

Rien à la plèvre ni aux poumons. Cœur mou, flasque, décoloré. Rien à la rate.

Nombreux abcès du foie formés par un pus concret et dur (non ramollis au centre comme dans l'expérience VIII où le lapin avait survécu plus longtemps).

Les cultures du sang restent négatives; celles de la sérosité péricardique sont peu abondantes, en tout petits grains.

Exp. X. — Inoculation le 25 mars d'un lapin de 2 kilog. avec 2 centimètres cubes d'une culture âgée de 14 jours, provenant de la deuxième génération de l'abcès du cobaye (exp. V).

Mort le 1er avril (en 6 jours).

Autopsie. — Pas d'autre lésion que de nombreux abcès du foie, à contenu blanc, puriforme, concret, de la grosseur d'un pois.

Exp. XI. — Le 8 avril, avec une culture de troisième génération âgée d'un mois, on inocule un lapin (2 c.c. dans la veine).

Survie indéfinie.

Il semble donc que les cultures de troisième génération perdent leur virulence.

C. — INOCULATION AU COBAYE.

Exp. XII. — Le 19 février, inoculation d'un cobaye sous la peau de la cuisse avec 1 centimètre cube d'une culture de 3 jours de deuxième génération, provenant de l'abcès du malade.

Mort le 8 février (en 17 jours).

Autopsie. — Rien aux organes ; la rate est petite, le foie normal. Au point inoculé : volumineux abcès à contenu puriforme blanc jaunâtre.

Exp. XIII. — Le même jour, un cobaye reçoit sous les muscles de l'abdomen 1 centimètre cube de la même culture.

Au bout de quelques jours, un nodule se développe, puis un abcès de la grosseur d'une noisette.

Le 11 février, en pressant l'abcès, on le fait fuser dans le péritoine. Le 14 février, mort de l'animal.

Autopsie. — Péritonite suppurée avec un foyer diffus de matière puriforme adhérant à la paroi inoculée. Rien aux organes. Rate petite non inflammatoire. Rien au foie. Plaque de congestion aux poumons.

Des cultures faites avec le pus péritonéal furent positives et abondantes.

Ce pus fut inoculé directement à deux autres cobayes, l'un sous la peau (exp. IV), l'autre dans la plèvre (exp. V) ; ils moururent tous deux.

D. — INOCULATION AU CHIEN.

Exp. XIII. — Le 28 février, un chien adulte de 9 kilog. reçoit dans la veine saphène 5 centimètres cubes d'une culture âgée de 5 jours.

La température prise pendant les 4 premiers jours ne s'éleva pas au-dessus de 38°,2.

Cependant l'animal devint triste, perdit l'appétit, maigrit considérablement. Au bout d'un mois il est dans ce même état de cachexie.

On le sacrifie le 9 mars.

Autopsie. — Rien au cœur ; pas d'épanchement des séreuses. A la racine des bronches, on trouve un petit ganglion noirâtre, qui à la coupe montre de petits grains jaunâtres enkystés. Dans les poumons, pas de lésions actives, mais plusieurs tout petits nodules fibreux très durs, sortes de cicatrices minuscules. Rien au foie, ni à la rate, ni aux reins.

Au niveau de la queue du pancréas, masse indurée, située dans l'épiploon, formée d'une série de noyaux fibreux de la grosseur d'une noix. A la coupe, ces nodules montrent une coque fibreuse et un contenu de petits grains jaunâtres formée par une matière caséeuse desséchée. Pas d'autre lésion.

L'examen microscopique montra qu'il ne s'agissait pas de tubercules, mais d'anciens abcès cicatrisés et enkystés dans du tissu fibreux.

Les cultures faites avec ces nodules jaunâtres furent négatives, de même que l'examen microscopique qui ne montre aucun microbe.

Certainement, chez cet animal, des lésions suppurées, ébauchées dans les poumons, accusées dans le péritoine, avaient fini par guérir.

3° *Examen histologique des lésions expérimentales.*

Cet examen a été fait sur quelques-unes des lésions que nous avons décrites.

A. — ABCÈS DU FOIE DU LAPIN DE L'EXPÉRIENCE VIII
(*Inoculation intra-veineuse de cultures*).

Nous avons examiné un fragment de foie fixé par le sublimé acétique, coupé après inclusion dans la paraffine et coloré par la thionine phéniquée et l'éosine.

Nos coupes ont passé au niveau d'un petit abcès. Celui-ci n'est plus représenté que par un îlot de substance amorphe coloré en rose uniforme par l'éosine. Il s'agit là d'un foyer déjà ancien.

Tout autour de lui existe une marge assez large de tissu fibreux.

Au sein de celui-ci courent de nombreux capillaires sanguins. Plus loin on y aperçoit quelques îlots de cellules hépatiques. Plus loin encore on peut reconnaître vaguement l'architecture lobulaire de l'organe, mais les travées cellulaires amincies sont séparées les unes des autres par de gros capillaires volumineux gorgés de globules rouges.

Les espaces portes sont très épaissis et il en part de grosses travées fibreuses interlobulaires. Dans ces travées, surtout au voisinage du foyer abcédé, on trouve de nombreux canalicules biliaires et une infiltration leucocytaire abondante pouvant même former des îlots de leucocytes confluents.

En résumé : abcès hépatiques anciens en voie de désintégration, inflammation diffuse, congestion, cirrhose périlobulaire.

B. — ABCÈS DU FOIE DU LAPIN DE L'EXPÉRIENCE IX
(*Inoculation intra-veineuse*).

a) *Foie.* — Alcool, thionine phéniquée et éosine.

La coupe a intéressé un abcès en voie de désintégration. Tout autour de lui, anneau de sclérose jeune contenant quelques îlots de cellules hépatiques dissociées. Congestion très marquée.

Certains espaces portes sont nettement élargis et sont le siège d'une infiltration leucocytique et d'une néoformation de canalicules biliaires.

C. — GANGLION MÉDIASTINAL DU CHIEN DE L'EXPÉRIENCE XIII

Ganglion médiastinal (trachéo-bronchique). Alcool. Hématéine alunée et éosine.

Sur ce ganglion on relève, en outre d'une surcharge anthracosique, de nombreux abcès anciens, assez volumineux, ayant subi une désintégration à peu près complète, représentés par des îlots colorés en rose

uniforme par l'éosine, ne contenant aucun noyau, et constitués par une substance amorphe, homogène ou granuleuse.

Certains îlots, moins avancés, contiennent encore quelques noyaux pâlis, en voie de disparition.

A la périphérie de ces foyers existe une zone de transition au sein de laquelle on trouve des éléments cellulaires en voie de destruction.

Enfin, un anneau de cellules connectives fusiformes paraît les enkyster. La capsule de l'organe est épaissie.

Certains vaisseaux sont nettement thrombosés.

En somme, chez l'animal, l'inoculation du pus ou des cultures donne les résultats suivants :

Souris. Absolument réfractaire.

Lapin. Assez sensible. Sous la peau de l'oreille, eschare inflammatoire avec contenu puriforme concret. Dans la veine : abcès du foie plus ou moins volumineux, plus ou moins ramollis selon la survie, mais constituant la lésion de choix pour ainsi dire; parfois pleurésie ou péricardite séreuse; péritonite à fausses membranes, jamais rien aux poumons ni à la rate.

Cobaye. Formation d'abcès plus ou moins volumineux au point inoculé (tissu sous-cutané, paroi péritonéale, plèvre). Rien aux poumons, rien à la rate.

Chien. Par voie veineuse : infection générale grave; abcès ganglionnaires médiastinaux et mésentériques évoluant vers la guérison fibreuse.

Notre microbe est donc *pathogène* et *pyogène* pour le lapin, le cobaye, le chien. La souris paraît réfractaire. Ce dernier point est de toute importance pour le diagnostic différentiel avec le bacille pesteux.

Un autre caractère intéressant de cette infection est la différence de localisation du microbe selon l'espèce animale : chez l'homme, phlegmon sous-cutané et abcès pulmonaires; chez le lapin, le cobaye, le chien, le poumon reste indemne de lésions; chez le cobaye, suppuration facile au point inoculé; chez le lapin, abcès du foie constants après inoculation veineuse; chez le chien, abcès ganglionnaires évoluant vers la guérison.

Notre microbe est donc nettement pathogène et pyogène

pour l'homme et certaines espèces animales, mais ne produit pas de gaz ni de gangrène.

V. — CONCLUSIONS

Les différents caractères de morphologie, vitalité, virulence, etc., que nous venons d'étudier chez notre streptobacille, permettent, croyons-nous, de le séparer nettement des bacilles anaérobies pathogènes décrits jusqu'à ce jour.

Son seul caractère d'anaérobie strict (sur les milieux courants de laboratoire) le différencie suffisamment d'avec certains microbes pathogènes (bacille de la peste, bacille de Pfeiffer, bacilles des septicémies animales...) avec lesquels il présente certaines autres analogies.

De plus, les microbes strictement anaérobies et pathogènes sont rares, et nous n'avons point trouvé dans la littérature médicale d'agent figuré dont tous les caractères s'appliquent à celui-ci.

Parmi les microbes strictement anaérobies, pathogènes pour l'homme, et décrits par Veillon et Zuber[1], il n'en n'est aucun dont la description puisse s'appliquer au nôtre. Les bacilles *ramosus*, *serpens*, *perfringens*, *fusiformis*, *furcosus*, ont des formes, des dimensions bien différentes de notre strepto-bacille; certains prennent le Gram, d'autres liquéfient la gélatine. Le bacille *fragilis* des mêmes auteurs s'en rapproche davantage, mais il est encore plus gros, est d'une vitalité bien moins grande (les cultures ne végètent que 7 à 8 jours) et ne donne au lapin qu'une septicémie sans abcès du foie.

Le strepto-bacille, que nous venons d'étudier, n'a donc probablement pas encore été décrit; on pourrait l'appeler *Strepto-bacillus pyogenes floccosus* pour rappeler sa forme, l'aspect macroscopique floconneux ou grumeleux des cultures et enfin ses propriétés pyogènes.

En résumé, on pourrait schématiser de la façon suivante

1. Veillon et Zuber, Sur quelques microbes strictement anaérobies; leur rôle en pathologie (*Arch. de Méd. exp.*, 1898).

la maladie que nous avons observée et les caractères de son microbe pathogène.

I. — *Chez l'homme.*

A. *Au point de vue clinique :* septicémie très grave, caractérisée par des signes d'infection générale dramatique; des symptômes pulmonaires mal définis avec expectoration sanglante, un adéno-phlegmon sus-claviculaire; donnant un ensemble clinique pouvant simuler, au moins pendant quelques jours, la peste bubonique, et terminée par la mort. Présence dans le pus d'un petit bacille trapu décoloré par la méthode de Gram, et rappelant par certains caractères le bacille de Yersin, mais ce pus n'est pas pathogène pour la souris.

B. *Au point de vue anatomo-pathologique* : altérations viscérales des septicémies; adéno-phlegmon sus-claviculaire; abcès multiples des poumons.

Comme altérations histologiques du poumon : très nombreux abcès suppurés entourés chacun d'une zone d'alvéoles présentant les lésions suivantes : congestion et hémorragies, alvéolite catarrhale, peu d'alvéolite fibrineuse.

II. — *Le strepto-bacille anaérobie.*

A. *Morphologie.* — Dans le pus : petit bâtonnet trapu de moins de 1 μ de longueur, disposé de diverses façons, seul ou en diplo-bacille ou en palissade, ou en courtes chaînettes; extrêmement abondant.

Dans les cultures jeunes en bouillon, diplo- ou *strepto-bacilles* formé d'éléments un peu plus gros et disposés le plus souvent en *amas irréguliers.*

Sur gélose : éléments encore plus gros atteignant ou dépassant 2 μ, de même forme générale.

Coloration. Se colore bien par les couleurs usuelles phéniquées; présente souvent un centre clair avec deux extrémités colorées. Pas de capsule dans les cultures; dans le pus, légère auréole, mais pas de capsule vraie.

Se décolore par la méthode de Gram-Nicolle.

B. *Propriétés biologiques.* — *Sur les milieux usuels de*

laboratoire est anaérobie strict; pousse bien surtout en bouillon peptoné. Ne se développe abondamment qu'à + 37°; présente une vitalité assez grande, puisqu'il vit plus d'un mois en culture, mais cette vitalité s'affaiblit le plus souvent dès la 3e génération.

Cultures en bouillon parfois troubles, le plus souvent claires, toujours avec des grumeaux ou des flocons au fond du tube.

Est agglutiné en cultures par le sang ou le sérum des infectés lorsqu'il est ensemencé abondamment.

Cultures maigres et difficiles à obtenir sur milieux solides; sur gélose, mince verni, granité et transparent.

Virulence. N'est pas pathogène pour la souris (pus ou cultures).

Est *pathogène et pyogène* pour le lapin, le cobaye, le chien. Chez le lapin, par inoculation intra-veineuse, donne presque toujours des abcès souvent volumineux du foie.

II

DE LA TUBERCULOSE CHEZ LA GRENOUILLE

PAR MM.

B. AUCHÉ et **J. HOBBS**

Médecin des hôpitaux, Médecin des hôpitaux,

Agrégés de la Faculté.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ DE BORDEAUX)

La tuberculose peut-elle se développer chez les animaux à sang froid, y déterminer des lésions comparables à celles que nous voyons tous les jours évoluer chez les animaux à sang chaud? Telle est la question déjà un peu ancienne mais qui, depuis 2 ou 3 ans, a repris sous l'impulsion de nouveaux travaux un regain d'actualité.

La première observation en date est due à Sibley qui a eu l'occasion d'examiner les pièces d'un serpent mort dans une ménagerie avec des tumeurs sous-cutanées de la grosseur d'une noisette, des granulations multiples dans le tissu cellulaire prévertébral, des nodules caséeux dans le foie, les reins et les organes génitaux. Histologiquement ces tumeurs sont constituées par des amas de cellules rondes ayant subi la dégénérescence hyaline au centre. Par la méthode d'Ehrlich et de Ziehl, Sibley reconnaît la présence de nombreux bacilles tuberculeux à l'intérieur de ces granulations. Il s'agit donc d'un cas de tuberculose généralisée chez un ophidien; malheureusement il n'est fait ni culture ni inoculation aux animaux.

Quelques années après (1892) Sibley inocule du virus

tuberculeux à des couleuvres vivant à la température de 35°. Au bout de 50 à 70 jours, les animaux meurent sans présenter de lésions appréciables macroscopiquement; mais des coupes histo-bactérioscopiques démontrent la présence de bacilles dans les organes.

Les résultats des expériences de Despeignes, qui opère sur des grenouilles, sont à peu près identiques. Les grenouilles sont inoculées sous la peau et dans la chambre antérieure de l'œil. Les unes sont maintenues à la température du laboratoire; les autres à l'étuve à 25°. Elles meurent au bout de 2 à 8 jours. Leurs viscères ne présentent aucune néoplasie tuberculeuse visible à l'œil nu; mais inoculés, après broyage, au cobaye, ils déterminent des lésions de tuberculose. Ce résultat prouve simplement qu'au bout de 8 jours de séjour chez la grenouille les bacilles de la tuberculose sont encore vivants.

Les mêmes inoculations faites chez des poissons donnent des résultats encore plus négatifs : en effet, outre que chez eux il n'y a pas davantage de lésions macroscopiques, leurs viscères, broyés puis inoculés au cobaye, n'amènent aucune tuberculisation. Il y a donc lieu de se demander si les bacilles, après un passage dans l'organisme du poisson, sont détruits ou seulement modifiés.

De sorte que la réserve de Straus, appréciant ces faits dans son beau livre sur la *tuberculose et son bacille*, est absolument légitime : « Ces expériences, dit-il, ne sont pas à proprement parler des faits de tuberculisation de la grenouille; elles ne prouvent pas que le bacille de Koch puisse se multiplier dans le corps des batraciens; elles établissent simplement, selon moi, que les bacilles inoculés ou ingérés pénètrent dans la circulation générale et se retrouvent dans les organes de la grenouille, conservant encore au bout d'un certain nombre de jours leur degré de virulence. »

Comme les précédentes, les expériences de Lortet et Despeignes sur les vers de terre démontrent seulement que les lombrics peuvent retenir le bacille dans leurs organes pendant plusieurs semaines.

Pour de Michele, les animaux à sang froid sont absolu-

ment réfractaires à la tuberculose, quelle que soit sa variété : humaine, aviaire ou zoogléique, et cela malgré la calorification qu'on peut leur faire subir. Ils se libèrent du virus par un véritable processus de phagocytose dans un temps proportionnel à la dose inoculée. Ils ne conservent que pendant un certain temps dans leurs tissus les micro-organismes vivants et virulents.

Pendant plusieurs années la question reste stationnaire. Elle est reprise sous une face nouvelle par MM. Bataillon, Dubard et Terre. Les travaux de ces auteurs se trouvent consignés dans plusieurs notes communiquées pendant ces dernières années à la Société de biologie, à l'Académie des sciences et à l'Académie de médecine.

Le fait primordial des expériences de Bataillon, Dubard et Terre est celui-ci : sur une carpe pêchée dans le ruisseau de Velars on trouve une tumeur faisant saillir la paroi abdominale et située entre l'ovaire et la musculature. Cette tumeur est constituée par de grosses cellules à plusieurs noyaux et on y découvre une grande quantité de bacilles colorables par la méthode d'Ehrlich et en tous points comparables comme réaction et comme forme au bacille de Koch.

Les auteurs isolent ce bacille et dégagent d'abord ce fait qu'il évolue à une température basse avec optimum de végétation à 25°. Sur bouillon, les cultures se développent abondamment en 3 ou 4 jours, sans trouble, avec flocons plus ou moins volumineux, tombant au fond du tube, et souvent avec un voile léger à la surface. Sur gélose, les colonies se montrent également au bout de 3 ou 4 jours avec un aspect crémeux. Au bout de 9 ou 10 jours, on ne trouve plus de bacilles typiques, mais des amas volumineux simulant de riches dichotomyces avec des ramifications souvent étirées en pointes. A 12°, le développement demande une douzaine de jours. A 36°, l'acclimatement est encore plus difficile, et ce n'est qu'au bout d'un mois que l'on peut voir se développer à la surface de la gélose des grains saillants et mats rappelant les cultures de tuberculose humaine.

MM. Bataillon, Dubard et Terre croient ainsi avoir établi l'existence d'une forme saprophytique de la tuberculose chez

les poissons. Leur conviction s'affirme à la suite d'expériences d'inoculation à la carpe de produits tuberculeux. Pour eux il s'agit d'un nouveau type de tuberculose s'écartant autant de la variété humaine que de la variété aviaire, inoffensif sous cette nouvelle forme pour les animaux à sang chaud (pigeons, cobayes). Seize jours seulement de passage sur la carpe suffisent pour transformer la tuberculose humaine en tuberculose du type saprophytique.

Tout récemment, MM. Bataillon et Terre, après avoir définitivement établi que le bacille de Koch, modifié par l'animal à sang froid, subit, sur l'animal à sang chaud, des transformations graduelles conduisant à une forme identique au germe des pseudo-tuberculoses (type Malassez), admettent quatre types de pseudo-tuberculoses donnant huit variétés.

Au point de vue *morphologique* ils décrivent une série dégradée continue (en ce qui concerne les réactions colorantes) évoluant dans l'organisme animal. La forme bacillaire, qu'elle ne prenne que le Gram ou qu'elle ait perdu ces deux réactions, se ramifie facilement. Il s'agit donc en réalité d'*hyphes* et non de bacilles. Ils appellent ce genre *oospora Kochi*.

« Au point de *vue pathogénique*, la tuberculose des mammifères, des oiseaux et des animaux à sang froid, la tuberculose appendiculaire du lapin, les pseudo-tuberculoses rangées par Ledoux-Lebard, peut-être même l'actinomycose et les pseudo-actinomycoses de Mosetig, Poncet et Dor, correspondront à des variétés de la même forme parasitaire. »

En somme, des travaux de ces auteurs se dégage un type nouveau, dérivant du bacille de Koch humain ou aviaire après passage sur un animal à sang froid et susceptible à son tour de se décomposer en un assez grand nombre de variétés.

Tout récemment, J. Nicolas et Ch. Lesieur ont fait ingérer à des carpes et à des cyprins dorés, pendant 7 mois et à 67 reprises, des crachats très riches en bacilles de tuberculose humaine. Les poissons ont vécu jusqu'à 8 mois après le début de l'expérience. A leur autopsie, on n'observe jamais

de lésions macroscopiques. L'examen microscopique des viscères ne démontre jamais la présence des bacilles de Koch à l'intérieur des organes; cependant il s'y trouve des bacilles encore vivants, puisque des fragments de ces viscères inoculés à des cobayes déterminent des lésions de tuberculose. Celle-ci est le plus souvent localisée au point d'inoculation, sous forme d'abcès; mais elle peut se généraliser.

On peut donc produire expérimentalement, chez les poissons, une infiltration diffuse de bacilles tuberculeux susceptible de les tuer, sans qu'il se développe des lésions macroscopiques analogues à celles développées spontanément chez les carpes de M. Dubard.

Dès l'année 1897 nous avons nous-mêmes entrepris toute une série d'expériences sur la tuberculose des animaux à sang froid. Les résultats en ont été publiés en partie à la Société d'anatomie et de physiologie normales et pathologiques de Bordeaux, à la Société de biologie et à l'Académie de médecine.

Nos recherches ont été faites exclusivement chez la grenouille. Pour l'introduction des bacilles tuberculeux dans l'organisme de cet animal nous nous sommes adressés à plusieurs voies : *voie stomacale, voie sous-cutanée, voie péritonéale.* L'inoculation dans le sac lymphatique dorsal et l'injection dans la cavité de l'estomac ne nous ont donné que des résultats négatifs; aussi ne nous arrêterons-nous que fort peu sur ces deux parties de notre sujet. L'inoculation intra-péritonéale, par contre, nous a permis d'obtenir des résultats très précis et très intéressants qui méritent d'être longuement étudiés.

Nos expériences ont été faites successivement avec la tuberculose humaine et la tuberculose aviaire. Nous aurons à signaler les nombreuses analogies et les quelques différences que nous avons relevées dans leur action sur les grenouilles.

I. — VOIE STOMACALE

1° *Tuberculose humaine.* — Une demi-culture de tuberculose humaine, ensemencée sur gélose glycérinée et vieille de 30 jours, est émulsionnée dans 5 centimètres cubes de bouillon de bœuf et écrasée aussi finement que possible. A l'aide d'une pipette stérilisée on introduit *cinq à six gouttes* de cette émulsion dans la cavité œsophagienne et par conséquent dans l'estomac *de cinq* grenouilles, qui sont placées dans des bassins et conservées à la température du laboratoire.

GRENOUILLE 1. — Elle est sacrifiée *21 jours* après l'introduction des bacilles tuberculeux dans sa cavité gastrique. La cavité péritonéale ne contient pas de liquide en quantité anormale. Macroscopiquement on ne voit de granulations ni sur l'estomac, ni sur l'intestin, ni sur le mésentère, ni sur le péritoine, ni à la surface du foie ou des autres viscères. Il n'y a pas de lésions apparentes le long du tube digestif. La surface de section des différents organes paraît saine. — L'examen microscopique ne révèle aucune trace de lésions tuberculeuses dans aucun organe.

GRENOUILLE 2. — Elle est sacrifiée au bout de 59 jours. On ne trouve aucune lésion, soit macroscopique, soit microscopique, sur le tube digestif, le péritoine et les différents viscères.

GRENOUILLES 3-4-5. — Ces trois grenouilles sont tués 130 jours après l'injection de bacilles tuberculeux dans le tube digestif. Elles ne présentent pas plus de lésions que les précédentes.

2° *Tuberculose aviaire.* — Les mêmes expériences, faites aux mêmes dates avec de la tuberculose aviaire développée sur gélose glycérinée et vieille de 37 jours, ont abouti aux mêmes résultats négatifs. Nous ne croyons pas devoir les rapporter avec plus de détails.

II. — VOIE SOUS-CUTANÉE (*Sac lymphatique dorsal*).

1° *Tuberculose humaine.* — La culture employée est la même que celle qui a servi pour les expériences précédentes.

Une demi-culture sur gélose glycérinée, vieille de 29 jours, est émulsionnée dans 5 centimètres cubes de

bouillon de bœuf, écrasée aussi finement que possible et injectée à la dose de *deux gouttes* dans le sac lymphatique dorsal *de six* grenouilles.

Grenouille 1. — Une première grenouille est sacrifiée au bout *de 20 jours*. Il n'y a, sur la peau, rien d'anormal au niveau du point d'inoculation; pas la moindre granulation. Il en est de même au-dessous de la peau, où l'on ne trouve aucune espèce de lésion. Les viscères, foie, rate, reins, poumons, cœur, sont complètement sains macroscopiquement et microscopiquement.

Grenouille 2. — Elle est tuée au bout *de 44 jours*. Il n'y a de lésions ni sur la peau, ni dans le tissu cellulaire sous-cutané au niveau du lieu d'inoculation, ni dans les viscères, foie, reins, rate, poumons.

Grenouille 3. — Une troisième grenouille, tuée au bout *de 82 jours*, ne présente aucune lésion soit dans la peau, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans les viscères.

Grenouille 4. — Tuée au bout *de 112 jours*, elle donne les mêmes résultats négatifs que les précédentes.

Grenouilles 5 et 6. — Ces deux grenouilles, tuées au bout *de 120 jours*, ne présentent, comme les précédentes, aucune lésion soit macroscopique, soit microscopique.

2° *Tuberculose aviaire*. — Des expériences identiques sont faites aux mêmes dates avec de la tuberculose aviaire, vieille de 36 jours, écrasée dans du bouillon de bœuf et injectée à la dose de deux gouttes à *six* grenouilles. Tuées les mêmes jours que les précédentes, elles n'ont jamais présenté de lésions cutanées, sous-cutanées ou viscérales.

III. — INOCULATION INTRA-PÉRITONÉALE

L'injection intra-péritonéale des bacilles tuberculeux provoque toute une série de réactions dont les unes sont *très prochaines, presque immédiates*, dont les autres sont *plus ou moins lointaines*. Les premières intéressent les leucocytes : action chimiotaxique des bacilles de Koch sur les leucocytes; modifications dans le nombre des leucocytes contenus dans la sérosité péritonéale; action phagocytaire des leucocytes à l'égard des bacilles tuberculeux. Les secondes sont relatives à l'évolution des lésions tubercu-

leuses et à l'état de conservation plus ou moins complète des propriétés morphologiques et biologiques des bacilles. Nous devons les étudier successivement et avec quelques détails. Comme précédemment les expériences ont été faites simultanément avec de la tuberculose humaine et avec de la tuberculose aviaire.

1° *Pouvoir chimiotaxique des bacilles tuberculeux sur les leucocytes de la grenouille.*

Si on injecte dans la cavité péritonéale des grenouilles une émulsion de bacilles tuberculeux, et si au bout de quelques heures on examine au microscope la sérosité péritonéale aspirée à l'aide d'une pipette, on constate que les amas bacillaires sont entourés de leucocytes, et que beaucoup de ces derniers renferment des bacilles de Koch. Cette simple constatation indique déjà très nettement qu'il y a comme une sorte d'attraction des bacilles à l'égard des leucocytes. Mais cette donnée est trop insuffisante et nous avons étudié d'une façon plus précise l'action chimiotaxique des bacilles de Koch vis-à-vis des leucocytes de la grenouille.

A cet effet, nous nous sommes adressés *à la tuberculose aviaire*, et nous avons pris comme terme de comparaison le sérum artificiel stérilisé à l'étuve à 120° et composé de la façon suivante.

Eau distillée	7 grammes.
Chlorure de sodium.	1 000 grammes.

Nous avons dû par conséquent faire deux séries d'expériences parallèles : l'une sur le sérum pur; l'autre sur la tuberculose délayée dans le même sérum.

Le mode opératoire a toujours été le même. Il a consisté à introduire dans la cavité d'un certain nombre de grenouilles de même taille des tubes capillaires bouchés à l'une de leurs extrémités et remplis, soit de sérum pur, soit de sérum contenant en suspension des bacilles tuberculeux.

Les animaux ont été sacrifiés *un quart d'heure, une demi-heure, une heure* après l'introduction des tubes dans la cavité péritonéale.

Le contenu des tubes retirés de la cavité abdominale a

été étalé sur des lamelles qui ont été examinées, après coloration par le procédé de Ziehl pour la tuberculose, après coloration par le bleu de méthylène seul pour le sérum pur.

De la sorte nous avons pu faire les constatations suivantes :

1° Au bout *d'un quart d'heure*, on trouve difficilement *quelques très rares* leucocytes dans les tubes de sérum pur. Les tubes de sérum avec bacilles tuberculeux n'en contiennent pas davantage ;

2° Au bout *d'une demi-heure*, les tubes de sérum pur et les tubes de sérum avec bacilles tuberculeux présentent à peu près les mêmes caractères. Les leucocytes y sont toujours *d'une excessive rareté* ;

3° *A la fin de la première heure*, les tubes de sérum pur renferment un assez grand nombre de leucocytes. Les tubes de sérum avec tuberculose en présentent un beaucoup plus grand nombre ainsi que permettent de le constater la simple comparaison des préparations et surtout la numération des leucocytes faite dans les deux cas.

La conclusion qui résulte de ces expériences, c'est *que les bacilles tuberculeux possèdent une action chimiotaxique positive à l'égard des leucocytes de la grenouille.*

2° *Réactions phagocytaires déterminées par l'inoculation intra-péritonéale des bacilles tuberculeux.*

A. *Tuberculose humaine.* — Nos expériences sont faites avec des cultures pures de tuberculose humaine ensemencées sur gélose glycérinée et laissées un mois à l'étuve à 37°-38°.

La culture est diluée dans 10 centimètres cubes de bouillon de bœuf, écrasée aussi finement que possible et injectée à la dose de *quatre gouttes* dans la cavité péritonéale de dix grenouilles, dont nous examinons d'heure en heure la sérosité péritonéale après coloration par le procédé de Ziehl.

Voici les résultats ainsi obtenus :

GRENOUILLE 1. — La sérosité, aspirée à la fin de la première heure, est claire, transparente. Étalée sur lamelles et colorée par le procédé de Ziehl, elle permet de voir à l'examen microscopique :

a) Des bacilles tuberculeux libres en assez petite quantité ;

b) Des globules blancs en grand nombre. Les uns dépourvus de microbes, sont généralement petits, possèdent un noyau volumineux fortement coloré, et présentent par conséquent, les caractères des lymphocytes. Les autres contiennent des bacilles en nombre très variable : quelquefois on n'en voit qu'un ou deux; ailleurs les cellules en sont bourrées et donnent alors presque l'image des cellules lépreuses. Entre ces deux états extrêmes, il y a place pour tous les intermédiaires. Par places, les leucocytes phagocytes sont en contact avec des amas de bacilles extra-cellulaires qui pourraient, à un faible grossissement, donner le change et laisser croire qu'ils sont tous englobés par les cellules, alors qu'en réalité celles-ci n'en contiennent encore qu'un petit nombre. Enfin il existe quelques gros amas de bacilles déjà presque complètement entourés et circonscrits par des cellules phagocytaires attirées vers eux. Cette disposition se retrouve beaucoup plus nette les jours suivants, en ce sens que ces amas bacillaires sont entourés de plusieurs rangées de cellules formant une sorte de barrière à l'agent infectieux.

Grenouille 2. — La sérosité est aspirée au bout de la deuxième heure. Elle est fortement rosée.

A l'examen microscopique, on trouve de nombreux globules rouges et quelques globules blancs disséminés.

Les bacilles libres sont plus nombreux que chez la grenouille précédente; mais on y trouve aussi un grand nombre de leucocytes qui en contiennent les uns en petit nombre, les autres en grande abondance.

Grenouille 3. — Ici encore, la sérosité, obtenue après la troisième heure, est fortement teintée de sang, et offre à l'examen microscopique de nombreux globules rouges et des leucocytes dont les uns sont privés de bacilles, dont les autres en contiennent en très grand nombre. Les bacilles libres sont rares.

Grenouille 4. — La sérosité, très claire, a rempli presque complètement la pipette au bout de la quatrième heure. Cette sérosité renferme un très grand nombre de globules blancs, dont les uns sont vides de microbes, tandis que les autres en sont très fortement chargés. Par places existent des amas de bacilles, au milieu desquels se sont portées plusieurs cellules blanches accolées entre elles de façon à former des groupes compacts où leucocytes et bacilles sont assemblés pêle-mêle. Les bacilles libres sont encore en assez grand nombre.

Grenouille 5. — Au bout de la cinquième heure, les leucocytes sont en très grand nombre. Les bacilles libres sont rares, presque tous sont devenus intra-cellulaires. Aussi les éléments leucocytiques affectent-ils souvent l'aspect de véritables cellules lépreuses; dans quelques-uns le noyau lui-même disparait sous la masse microbienne. Quelques gros

amas de bacilles, trop volumineux pour avoir pu être désagrégés, puis absorbés par les cellules, sont entourés d'un nombre plus ou moins considérable de leucocytes. Il faut noter encore que les bacilles intra ou extra-cellulaires se colorent tout aussi énergiquement et présentent les mêmes caractères morphologiques qu'à la première heure.

Grenouille 6. — Après la sixième heure, la sérosité rosée présente à l'examen microscopique de nombreux globules rouges, quelques bacilles libres et des leucocytes en général fortement remplis de bacilles.

Grenouille 7. — La sérosité a été aspirée après la septième heure en grande abondance. L'examen microscopique montre les leucocytes envahis par les bacilles. Quelques bacilles seulement sont libres.

Grenouille 8. — Également grande quantité de sérosité après la huitième heure. A l'examen microscopique, on trouve un grand nombre de cellules, dont quelques-unes présentent les caractères des lymphocytes et sont dépourvues de bacilles. Dans les autres on trouve des bacilles, mais moins nombreux que sur la cinquième grenouille. Il y a très peu de bacilles libres.

Grenouille 9. — A la neuvième heure, peu ou pas de bacilles libres. Leucocytes très abondants dont quelques-uns seulement sont chargés de bacilles.

Grenouille 10. — Enfin, à la dixième heure, peu ou pas de bacilles libres, et, comme précédemment, les leucocytes sont très abondants, mais quelques-uns seulement se montrent remplis de bacilles.

B. *Tuberculose aviaire*. — Nous nous sommes servis pour nos expériences d'une culture de tuberculose aviaire ensemencée sur gélose glycérinée et laissée un mois à l'étuve à 37°.

Après dilution dans 10 centimètres cubes de bouillon de bœuf, cette culture est injectée à la dose de quatre gouttes dans la cavité péritonéale de treize grenouilles.

Le mode opératoire est le même que dans la série d'expériences parallèles faites avec la tuberculose humaine. Mais ici, la sérosité péritonéale est aspirée plus tôt, au bout d'un quart d'heure chez la première grenouille, au bout d'une demi-heure chez la seconde. Elle est ensuite prélevée d'heure en heure jusqu'à la dixième heure.

Au bout d'*un quart d'heure*, le nombre des bacilles contenus dans la sérosité est colossal. Ces bacilles sont le plus souvent isolés, parfois réunis en petits flocons provenant de

la culture employée. Au milieu d'eux existent un certain nombre de globules rouges et des leucocytes en petite quantité. Ces derniers présentent deux dispositions : tantôt ils sont disséminés, nageant au milieu des bacilles isolés; tantôt on les voit rassemblés en nombre variable, infiltrés au milieu des amas de bacilles tuberculeux. Cette dernière disposition est presque constante, si bien qu'on ne trouve pas d'amas bacillaires sans qu'il y ait infiltration de leucocytes. Ces amas sont donc de véritables centres d'attraction pour les leucocytes. En général, les leucocytes ne renferment que peu de bacilles; un bon nombre n'en contiennent même pas du tout. Quant à ceux qui sont englobés dans les amas de bacilles, ils n'en contiennent également qu'un petit nombre. Il y a donc là deux phénomènes bien distincts, mais intimement liés l'un à l'autre, de chimiotaxie positive et de phagocytose commençante.

Au bout d'*une demi-heure*, les phénomènes sont sensiblement les mêmes; il y a relativement peu de leucocytes et ils sont disséminés ou accumulés au milieu des amas de bacilles. Les leucocytes contiennent déjà plus de bacilles que dans les préparations précédentes, mais ils n'en sont pas bourrés, comme nous le verrons plus tard.

Après une heure, le nombre des leucocytes est très grand, mais ils prédominent toujours au niveau des amas bacillaires qu'ils commencent déjà à entourer. Ils contiennent aussi beaucoup de bacilles; quelques-uns en sont même farcis.

Nous ne croyons pas devoir de nouveau indiquer les résultats fournis par l'examen microscopique de la sérosité péritonéale recueillie d'heure en heure. Ils sont les mêmes que ceux obtenus dans la série correspondante des expériences faites avec la tuberculose humaine.

Des conclusions identiques se dégagent de ces deux séries d'expériences. On peut les formuler de la façon suivante :

1° L'injection intrapéritonéale de bacilles tuberculeux chez la grenouille détermine une phagocytose très active;

2° Dès la quinzième minute qui suit l'injection intra-

abdominale, les leucocytes, obéissant à l'action chimiotaxique positive des bacilles, se portent plus particulièrement vers les amas bacillaires. Ils existent à ce moment en assez petit nombre dans la sérosité péritonéale ;

3° La phagocytose commence à peine un quart d'heure après l'injection ; elle est donc très précoce. Un peu plus tard elle devient très active, puisque déjà, au bout d'une heure, un très grand nombre de leucocytes sont chargés, parfois même, bourrés de bacilles ;

4° Ces phagocytes absorbent un nombre de bacilles excessivement variable, depuis un ou deux jusqu'à une quantité telle que la cellule disparaît pour prendre des caractères rappelant tout à fait ceux des cellules lépreuses ;

5° Les amas bacillaires volumineux sont attaqués par un très grand nombre de leucocytes qui les dissocient, en absorbent les éléments, ou bien, lorsque le bloc est trop résistant, l'entourent d'un véritable rempart cellulaire ;

6° Au bout de la dixième heure, il y a très peu de bacilles libres dans la sérosité, qu'ils aient été englobés par les leucocytes ou qu'ils se soient précipités sur la séreuse péritonéale ;

7° Les bacilles conservent leurs caractères morphologiques et leurs réactions colorantes pendant un temps très long, même lorsqu'ils ont été absorbés par les leucocytes.

3° *Caractères anatomiques macroscopiques et microscopiques des lésions déterminées chez la grenouille par les injections intrapéritonéales de tuberculose.*

L'injection intrapéritonéale de tuberculose amène, chez la grenouille, la production de granulations de volume et de nombre variables dont il importe de connaître les caractères anatomiques macroscopiques et microscopiques. Ces lésions présentent quelques différences suivant qu'on a injecté de la tuberculose aviaire ou de la tuberculose humaine. On pourra en juger d'après l'exposé succinct des résultats obtenus dans les deux séries d'expériences faites, l'une avec le bacille tuberculeux aviaire, l'autre avec le bacille tuberculeux humain.

A. — TUBERCULOSE HUMAINE

Pour faire ces expériences on se sert d'une culture de tuberculose humaine très virulente. Cette culture, ensemencée sur gélose glycérinée, a deux mois d'existence, dont un passé à l'étuve à 37°, l'autre à la température du laboratoire. La moitié en est prélevée, diluée dans 5 centimètres cubes de bouillon de bœuf, écrasée aussi finement que possible, et injectée *à la dose de deux gouttes* dans la cavité péritonéale de plusieurs grenouilles qui sont conservées dans des bassins à la température du laboratoire. Celles-ci sont tuées à des époques très variables après l'injection. Voici résumées les lésions macroscopiques et microscopiques relevées au moment de leur autopsie :

GRENOUILLE 1. — Elle est sacrifiée *24 heures* après l'inoculation. Avant d'ouvrir la cavité péritonéale on aspire, à l'aide d'une pipette stérilisée, de la sérosité péritonéale qu'on étale sur plusieurs lamelles. A l'ouverture de l'abdomen, on trouve à la surface des anses intestinales une masse granuleuse formée de petits grains jaunâtres qui représentent évidemment la partie solide microbienne du liquide injecté. Les viscères sont macroscopiquement sains.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Les lamelles sont colorées par le procédé de Ziehl. On y trouve un petit nombre de bacilles libres et beaucoup de leucocytes dont les uns sont littéralement farcis de bacilles, dont les autres n'en contiennent que quelques-uns, dont les autres en sont dépourvus. Quelques gros amas de bacilles se voient aussi sur les lames. Ils sont tous entourés d'une ou plusieurs couches de leucocytes qui leur forment une véritable ceinture.

Foie. — Il n'y a ni granulations ni amas bacillaires à la périphérie de nos coupes. Dans le parenchyme hépatique, on voit par contre de nombreux bacilles de Koch disséminés très irrégulièrement dans les préparations et dans les différentes parties des lobules. Ils sont isolés ou réunis en petits groupes de 3, 4, 8, rarement davantage. Les uns sont très nettement intra-leucocytiques et situés dans l'intervalle des travées hépatiques; quelques-uns paraissent être libres. A leur niveau ne se trouvent pas d'amas leucocytiques pouvant rappeler le début de la formation d'une granulation tuberculeuse.

Poumons. — Des bacilles tuberculeux isolés ou réunis en petits groupes sont rencontrés par-ci par-là dans l'épaisseur des parois alvéolaires. Ils sont exceptionnellement libres; presque toujours ils sont

intra-cellulaires. Il n'y a pas autour d'eux d'accumulation de leucocytes.

Muscles de la paroi abdominale. — On rencontre quelques rares bacilles dans les muscles de la paroi abdominale. Ils sont isolés ou réunis en très petits groupes, et toujours intra-leucocytiques. Il n'y a pas de follicules tuberculeux ou d'amas de leucocytes autour d'eux.

Grenouille 2. — Elle est tuée *2 jours* après l'injection. Après avoir aspiré une petite quantité de sérosité péritonéale qu'on étale sur plusieurs lamelles, on ouvre la cavité abdominale. On trouve une série de petites granulations blanchâtres, dont les unes sont véritablement punctiformes, dont les autres atteignent le volume d'une petite tête d'épingle. Elles sont hémisphériques, nettement limitées, disséminées à la surface du foie et de l'intestin. Sur le mésentère, elles sont plus rapprochées et constituent par leur réunion une sorte de placard à surface fortement chagrinée.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Très peu de bacilles libres sont trouvés dans la sérosité. Il y a, par contre, beaucoup de leucocytes dont les uns sont privés de bacilles, dont les autres en contiennent un nombre très variable ; les uns en renferment 1, 4, 8; d'autres en sont absolument remplis. On y voit enfin quelques gros amas de bacilles complètement entourés par des leucocytes situés sur 2 ou plusieurs couches.

Foie. — Les granulations de la surface du foie sont formées par un gros amas de leucocytes; elles font saillie à la surface du foie et creusent dans celui-ci une sorte de godet plus ou moins profond. La limite entre le parenchyme hépatique et la granulation est très nette et formée par la couche des cellules endothéliales de la capsule du foie qui sont gonflées et dont le noyau est plus volumineux et plus saillant qu'à l'état normal. Au niveau de la granulation, il existe, entre les travées hépatiques les plus superficielles, un assez grand nombre de leucocytes qui dissocient les cellules du foie. La granulation est formée par la réunion de plusieurs gros amas bacillaires de forme et de volume variables entourés de toutes parts par de très nombreux leucocytes. Outre ces gros blocs de bacilles on y trouve une quantité considérable de bacilles isolés ou réunis en petits groupes disséminés dans toute la granulation et situés presque toujours dans l'intérieur des leucocytes. Quelquefois cependant, ils sont extra-cellulaires. Tout à fait à la périphérie, le tubercule est partout entouré d'une zone assez épaisse de leucocytes qui isole et enkyste en quelque sorte les amas bacillaires. A sa surface libre, la granulation est lisse et tapissée par une couche de cellules aplaties, à noyau ovalaire, présentant quelques analogies avec des cellules endothéliales boursouflées.

Dans le parenchyme hépatique proprement dit, on ne trouve pas trace de granulation tuberculeuse. Par contre, on y voit de nombreux

bacilles isolés ou réunis en petits groupes, presque toujours intra-leucocytiques, disséminés très irrégulièrement dans l'intervalle des travées hépatiques.

Reins. — Il n'y a ni follicules tuberculeux, ni amas leucocytiques dans l'épaisseur du parenchyme rénal. Mais on y trouve quelques bacilles de Koch très disséminés, presque toujours intra-leucocytiques, exceptionnellement libres.

Poumons. — Il n'y a pas de granulations tuberculeuses; mais on y voit quelques bacilles disséminés dans l'épaisseur des parois alvéolaires.

GRENOUILLE 3. — Elle est tuée au bout de *3 jours*. Quelques gouttelettes de sérosité péritonéale sont aspirées avec une pipette stérilisée et étalées sur lamelles. A l'ouverture de l'abdomen on rencontre un semis de très fines granulations blanchâtres, arrondies, bien limitées, situées à la surface du foie, des anses intestinales et sur le mésentère. Les viscères sont sains macroscopiquement.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — On ne rencontre que quelques bacilles libres. La plupart des leucocytes contiennent des bacilles, mais c'est à peine si on en rencontre quelques-uns qui en soient farcis. Les gros amas bacillaires manquent. Les lymphocytes sont presque aussi nombreux que les leucocytes, mais ils ne contiennent pas de microbes.

Foie. — Les granulations de la surface présentent le même aspect que chez la grenouille précédente. Elles sont formées, en outre, d'un certain nombre de gros amas bacillaires entre lesquels sont situés une très grande quantité de leucocytes qui les entourent de tous côtés et leur forment une enceinte périphérique continue. Outre ces gros blocs de bacilles, il y a une très grande quantité de bacilles isolés ou réunis en groupes de 6-10 et au delà, disséminés très irrégulièrement dans toute l'étendue de la granulation, sauf cependant la zone la plus périphérique qui en est à peu près complètement dépourvue. Du côté de la séreuse péritonéale, leur surface est lisse, convexe, tapissée par une couche de cellules aplaties à noyau allongé, mais plus gonflé que celui des cellules endothéliales normales. La face profonde également convexe est logée dans une dépression plus ou moins profonde de la surface du foie. Entre la granulation et le foie la limite est marquée par la couche des cellules endothéliales de la capsule fortement gonflées et à noyau ovalaire et volumineux. Les cellules hépatiques les plus superficielles sont séparées et dissociées par de nombreux leucocytes. Au centre de la granulation, au contact ou dans le voisinage des amas bacillaires, on trouve, outre les leucocytes sains qui sont en très grosse majorité, une assez grande quantité de fragments nucléaires plus ou moins volumineux et très irréguliers de forme. Enfin, à la périphérie, on trouve déjà entre les éléments cellulaires une substance intercellulaire peu abon-

dante, disposée sous forme de fins tractus anastomosés entre eux et circonscrivant de la sorte de petits espaces de forme allongée dans lesquels sont contenues une ou deux cellules légèrement fusiformes. Dans quelques granulations, il y a donc un double processus rappelant ce qui se passe dans l'évolution des tubercules chez les animaux supérieurs : au centre, un léger degré de chromatolyse; à la périphérie, un très faible processus de sclérose.

Dans le parenchyme hépatique proprement dit, on rencontre quelques bacilles isolés ou réunis en petits groupes de 2, 4, 8. Ils sont le plus souvent intra-leucocytiques, très rarement extra-cellulaires. Autour d'eux, il n'existe pas à proprement parler d'amas de leucocytes. On ne trouve pas de granulations tuberculeuses intra-hépatiques.

Reins. — On ne voit pas de granulations tuberculeuses dans le parenchyme rénal. Par contre, on y trouve un assez grand nombre de bacilles tuberculeux isolés ou réunis en petits groupes de 6, 10 éléments. Ils sont intra-leucocytiques, et parfois il arrive que ces leucocytes phagocytes soient assemblés en petit nombre sur le même point.

Poumons. — On ne voit pas de granulations tuberculeuses; mais on trouve quelques bacilles disséminés dans l'épaisseur des parois alvéolaires.

Cœur. — Il ne présente pas de granulations tuberculeuses, mais il existe quelques bacilles disséminés de loin en loin dans l'intervalle des fibres du myocarde. Ils sont toujours intra-leucocytiques.

Rate. — Elle ne contient pas de granulations. Quelques rares bacilles sont disséminés dans le parenchyme splénique.

Grenouille 4. — Elle est tuée au bout de *4 jours*. De la sérosité péritonéale est étalée sur plusieurs lamelles. A l'ouverture de l'abdomen, on trouve un semis de granulations identiques à celles trouvées sur la grenouille 3.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Il n'y a que de très rares bacilles libres. Les leucocytes chargés de bacilles sont moins nombreux que dans la sérosité péritonéale des grenouilles 2 et 3. On rencontre avec peine quelques leucocytes farcis de bacilles. Il n'y a pas de gros amas bacillaires comme dans la sérosité des grenouilles tuées peu de temps après l'injection intra-péritonéale.

Foie. — Les granulations de la surface du foie présentent la même structure que celles de la grenouille 3. Il n'y a pas de granulations dans l'épaisseur du parenchyme hépatique; mais on rencontre un assez grand nombre de bacilles de Koch disséminés dans les lobules du foie.

Reins. — Sur une des préparations existe une granulation située tout à fait à la surface du rein. Elle déprime légèrement la substance corticale et présente la même structure que celles de la surface sur foie.

Il n'y a pas de granulations dans l'épaisseur du parenchyme rénal, mais on trouve des bacilles tuberculeux disséminés dans l'intervalle des tubes urinifères. Isolés ou réunis en petits groupes de 3, 6, 8, ils sont presque toujours intra-cellulaires, exceptionnellement libres.

Poumons. — Il n'existe pas de granulations tuberculeuses; mais il y a quelques bacilles isolés ou réunis en petits groupes, dans l'épaisseur des parois alvéolaires.

Cœur. — Pas de granulations tuberculeuses et rares bacilles entre les fibres musculaires du myocarde.

GRENOUILLE 5. — Elle est sacrifiée au bout de *6 jours*. De la sérosité péritonéale est étalée sur plusieurs lamelles. Il existe quelques petites granulations à la surface du péritoine pariétal. La surface du foie est le siège de plusieurs granulations blanchâtres, très petites, véritablement punctiformes. Sur la face inférieure de ce viscère s'en trouve une plus grosse, atteignant le volume d'une petite tête d'épingle. Le mésentère est aussi le siège de quelques fines granulations.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — On trouve exceptionnellement quelques bacilles libres. Il y a peu de leucocytes contenant des bacilles. Les lymphocytes sont très nombreux, mais ne renferment pas de microbes.

Foie. — Lésions identiques à celles qui viennent d'être décrites.

Rate. Poumons. — Mêmes lésions que chez la grenouille 4. Pas de granulations tuberculeuses dans l'intérieur de ces viscères; seulement quelques bacilles disséminés très irrégulièrement dans leur parenchyme.

GRENOUILLE 6. — Elle est sacrifiée au bout de *8 jours*. Une petite quantité de sérosité péritonéale est étalée sur lamelles. Des granulations blanchâtres, nombreuses, les unes punctiformes, les autres de la grosseur d'une petite tête d'épingle, se trouvent à la surface du foie et sur le mésentère. Il n'y a pas de granulations apparentes à la surface des reins, de la rate et des poumons. A la coupe, tous les viscères, y compris le foie, sont macroscopiquement sains.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — On ne voit pas de bacilles libres. Les leucocytes sont rares, et fort peu contiennent des bacilles. Les lymphocytes sont plus nombreux, mais ne renferment pas de microbes.

Foie. — Sur la préparation se trouve une grosse granulation qui présente la structure suivante. Au centre existent plusieurs gros amas bacillaires entourés de leucocytes au milieu desquels sont disséminés, mais en nombre beaucoup moins grand que dans les granulations des grenouilles 2 et 3, des bacilles tuberculeux isolés ou réunis en petits

groupes. Le plus souvent intra-cellulaires, ils peuvent parfois être extra-cellulaires. A la périphérie de la granulation se trouve un tissu intercellulaire, très légèrement fibrillaire, dans lequel sont infiltrés les éléments cellulaires. Dans le parenchyme hépatique il n'y a pas de granulations tuberculeuses; mais quelques bacilles sont facilement rencontrés dans les lobules du foie.

Reins. — Il n'y a pas de granulations tuberculeuses dans le parenchyme rénal. On trouve un assez grand nombre de bacilles isolés ou réunis en petits groupes dans l'intervalle des tubes urinifères.

Poumons. — Il existe, à la surface du poumon, une granulation tuberculeuse qui présente les mêmes caractères histologiques que celle décrite sur le foie. Il n'a pas été possible de trouver des bacilles en dehors de cette granulation, dans l'épaisseur des parois alvéolaires.

Grenouille 7. — Elle est tuée au bout de *11 jours*. Une petite quantité de sérosité péritonéale est étalée sur des lamelles. Les granulations blanchâtres, arrondies, hémisphériques, sont un peu plus nombreuses et un peu plus volumineuses que sur les grenouilles déjà examinées. Elles siègent sur le foie, sur le mésentère et à la surface des anses intestinales. Les viscères, foie, reins, poumons, sont macroscopiquement sains sur la surface de section.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — On ne trouve pas de bacilles libres. Il y a peu de leucocytes renfermant des bacilles.

Foie. — Les granulations de la surface du foie sont situées dans des dépressions plus ou moins profondes du tissu hépatique, mais elles en restent toujours assez nettement isolées. Cependant, les cellules hépatiques les plus superficielles sont comprimées et déformées par la granulation et dissociées par les leucocytes assez nombreux situés immédiatement au-dessous des tubercules. Les granulations sont formées, au centre, par plusieurs gros amas bacillaires de forme et de volume variables, autour desquels sont disposées des zones plus ou moins épaisses d'éléments cellulaires. Parmi ceux-ci on distingue des cellules formées d'un protoplasma assez abondant, peu granuleux, de forme très variable, dans lequel se trouve un noyau ordinairement arrondi, assez bien coloré; des leucocytes; des lymphocytes et des fragments de noyaux détruits. Au milieu de tous ces éléments cellulaires, on trouve, outre les gros blocs bacillaires déjà signalés, des bacilles isolés ou en petits groupes, presque toujours intra-cellulaires et beaucoup moins nombreux que dans les granulations datant seulement de 2, 3 ou 4 jours. Tout à fait à la périphérie de la granulation, lui formant une sorte d'enveloppe complète, existe une zone conjonctive constituée par des tractus légèrement fibrillaires, anastomosés entre eux et circonscrivant des cavités petites, très allongées, dans lesquelles se trouvent

une ou deux cellules fusiformes et parfois un ou plusieurs lymphocytes. Dans quelques granulations, de cette zone périphérique conjonctive partent des travées plus fines s'enfonçant vers le centre et circonscrivant des sortes de follicules tuberculeux.

Dans le parenchyme hépatique on ne trouve pas de granulations tuberculeuses proprement dites. Par contre, on y rencontre quelques bacilles isolés ou en petit groupes de 4, 6. Ils sont toujours intraleucocytiques et situés dans les capillaires sanguins intra-lobulaires.

Reins. — Dans une préparation on trouve, presque complètement inclus dans la substance corticale, un tubercule très petit construit sur le type de ceux du foie. Il n'a pas été possible de rencontrer, dans le parenchyme rénal, des bacilles tuberculeux indépendants de toute granulation.

Rate. — Il y a quelques très petites granulations à la surface de la rate. Elles présentent la même structure que celle du foie. Dans l'épaisseur du parenchyme splénique, on ne trouve pas de tubercules; par contre, on y voit quelques rares bacilles de Koch isolés ou en petits groupes, toujours intra-cellulaires, mais sans aucune réaction de voisinage.

Poumons. — Il existe quelques granulations microscopiques à la surface des poumons et une dans l'épaisseur d'une grosse travée inter-alvéolaire. Elles ont toutes la même structure que celles du foie. Partout elles se sont formées autour d'un ou deux gros amas de bacilles de Koch.

GRENOUILLE 8. — Elle est sacrifiée au bout de *15 jours*. De la sérosité péritonéale est étalée sur plusieurs lamelles. A l'autopsie on trouve un grand nombre de granulations du volume d'une petite tête d'épingle à la surface du foie et de l'intestin et sur le mésentère. A la surface du rein gauche se voient, de plus, 6 à 8 granulations punctiformes.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — On ne voit pas de bacilles libres. Il y a fort peu de leucocytes renfermant des bacilles de Koch. La presque-totalité des leucocytes en est dépourvue.

Foie. — Les granulations de la surface présentent à peu près le même aspect que celles observées chez la grenouille précédente; mais le processus fibreux est un peu plus net et le nombre des bacilles situés dans les granulations en dehors des gros amas centraux est sensiblement moindre. Il n'y a pas de granulations dans l'intérieur du parenchyme hépatique; mais on y trouve de loin en loin quelques rares bacilles situés dans l'intérieur des leucocytes.

Rate. — Pas de granulations soit à la surface, soit dans l'intérieur du parenchyme splénique. — Quelques bacilles intra-leucocytiques disséminés dans les coupes.

Reins. — Les granulations ne présentent rien de particulier au point

de vue de leur structure. Elles sont situées à la surface. On n'en trouve pas dans l'épaisseur du parenchyme rénal. Pas de bacilles en dehors des granulations.

Poumons. — Ils présentent quelques petites granulations à leur surface. Pas de bacilles en dehors des tubercules.

GRENOUILLE 9. — Elle est tuée au bout de *17 jours*. Il existe des granulations, analogues à celles déjà décrites, sur l'intestin, sur le mésentère, à la surface du foie, et trois à la surface du poumon gauche.

L'examen microscopique montre que ces lésions sont en tous points identiques à celles de la grenouille 8. On trouve dans le foie, la rate et les reins quelques bacilles de Koch indépendants de toute granulation.

GRENOUILLE 10. — Elle est tuée le *20e jour* après l'injection intra-péritonéale. De la sérosité péritonéale est étalée sur des lamelles. — A l'ouverture de la cavité abdominale, on trouve trois granulations semi-transparentes situées : deux sur le lobe gauche du foie, une sur le lobe droit. Celle-ci arrondie, blanc jaunâtre, a le volume d'une petite tête d'épingle. Elle est sphérique et fait nettement saillie à la surface de l'organe. Celles du lobe gauche sont également arrondies, de même couleur, beaucoup plus petites, et donnent l'illusion de grains de sable fin déposés à la surface de l'organe. A la face inférieure du foie, on trouve une granulation de même volume que celle située sur le lobe droit.

Sur le mésentère il y a une série de granulations, les unes toutes petites, les autres aussi grosses que celles du lobe hépatique droit. Elles sont confluentes et forment entre les deux branches d'une anse intestinale une bande granuleuse assez épaisse.

Sur le reste du péritoine viscéral, on trouve un semis de granulations très fines.

Le poumon gauche présente également deux petites granulations arrondies, un peu plus volumineuses que celles du lobe droit du foie.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Pas de bacilles libres. Très rares leucocytes contenant quelques bacilles tuberculeux.

Rien d'important à signaler dans les viscères. Même structure que chez la grenouille 10. Quelques bacilles disséminés et intra-leucocytiques sont trouvés dans le foie, les reins, la rate.

GRENOUILLE 11. — Elle est sacrifiée le *43e jour* après l'inoculation. A l'ouverture de l'abdomen, on trouve deux gros amas de petites granulations sur le mésentère, plusieurs granulations à la surface du foie et sur la face péritonéale des deux reins.

Les produits tuberculeux de cette grenouille sont employés pour faire des inoculations à d'autres grenouilles et à un cobaye.

GRENOUILLE 12. — Elle est tuée le *60e jour* après l'inoculation. A l'ouverture de l'abdomen, on trouve sur le mésentère un amas de granulations grosses comme une tête d'épingle, et à la surface du foie deux granulations plus petites.

Examen microscopique. — Les granulations présentent toutes la même structure. Elles sont formées à la périphérie par une zone conjonctive légèrement fibrillaire abondamment infiltrée de cellules. De cette zone périphérique partent des tractus conjonctifs qui se dirigent vers le centre et s'anastomosent entre eux de façon à circonscrire des espaces assez nettement arrondis qui représentent autant de follicules tuberculeux. Ceux-ci sont constitués par des amas de cellules dont les plus nombreuses sont assez volumineuses, de forme très irrégulière, formées d'une masse protoplasmique peu granuleuse et d'un noyau ovalaire peu coloré. Elles ressemblent aux cellules épithélioïdes du tubercule des animaux à sang chaud, et peuvent renfermer deux et trois noyaux. Entre elles se trouvent des leucocytes et quelques lymphocytes. On y voit encore quelques débris de noyaux, preuve d'un certain degré de chromatolyse. Enfin, au centre, existent un ou plusieurs amas de bacilles tuberculeux, dont une partie seulement semble prendre la fuchsine, l'autre partie restant bleu violacé. En dehors de ces amas, les bacilles sont très rares dans les follicules tuberculeux. Ils sont intracellulaires. Il y a quelques cellules géantes, soit au milieu des cellules épithélioïdes, soit plus en dehors, dans la zone conjonctive fibrillaire.

Dans aucun organe il n'a été rencontré des granulations au sein du parenchyme proprement dit. Il n'a pas été possible de voir des bacilles disséminés dans les divers viscères et indépendants des granulations.

Les lésions, chez cette grenouille, ressemblent presque en tous points à celles que présente la grenouille 14 et qui seront décrites avec plus de détails.

GRENOUILLE 13. — Elle est tuée au bout de *95 jours*. Il n'existe, ni macroscopiquement, ni microscopiquement, des granulations dans aucune région. Il n'y a pas de bacilles dans les viscères.

GRENOUILLE 14. — Elle est tuée au bout de *106 jours*. Après ouverture de la cavité abdominale, on trouve : sur le *mésentère* une plaque chagrinée constituée par une série de granulations confluentes du volume d'un grain de mil à celui d'une tête d'épingle; sur *le foie* une vingtaine de granulations nettement arrondies, hémisphériques, les unes presque punctiformes, les autres du volume d'un plomb de chasse n° 4. Il existe aussi quelques granulations de la grosseur d'une tête d'épingle sur l'*estomac* et sur *la rate*. On en trouve une seule sur le

poumon droit; le *poumon gauche* n'en présente pas. Sur le *péritoine pariétal* et sur le *mésentère de l'intestin grêle*, on voit deux placards de granulations confluentes. Il n'y a rien à la surface des reins.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Les granulations présentent partout le même aspect, quel que soit leur siège.

Les granulations de la surface du foie dépriment plus ou moins le tissu de cet organe. Les unes ont seulement leur moitié profonde plongée dans une encoche hémisphérique; les autres disparaissent presque complètement dans l'encoche et font très peu saillie à la surface du viscère. Dans leur partie libre, les granulations sont tapissées à leur surface par une couche continue formée de grandes cellules plates, pourvues d'un noyau lui-même très plat. Au-dessous se trouve une couche conjonctive, légèrement fibreuse, qui se prolonge sur la partie profonde de la granulation de façon à lui former une sorte d'enveloppe complète. Elle est constituée par de fines fibres conjonctives ondulées, parallèles à la surface, sur lesquelles sont appliquées des cellules plates avec noyau allongé, ovalaire. Entre elles existent, dans beaucoup de points, de gros lymphocytes, des cellules présentant les caractères des cellules plasmatiques, et, en plusieurs endroits, des cellules éosinophiles en assez grand nombre. Au niveau de la partie profonde de la granulation, les cellules hépatiques sont aplaties par suite de la pression qu'exerce la granulation sur le tissu du voisinage.

De l'anneau conjonctif, assez peu épais, qui vient d'être décrit, se détachent des tractus conjonctifs plus fins qui se dirigent vers le centre de la granulation et s'anastomosent entre eux de façon à circonscrire des espaces arrondis, d'étendue un peu variable, dans lesquels se trouvent les follicules tuberculeux. Ces tractus conjonctifs présentent la même structure que l'anneau périphérique.

Le follicule tuberculeux présente, tout à fait au centre, une masse de forme et de volume très variables, très granuleuse, qui n'est autre chose qu'un amas très dense de bacilles tuberculeux, comme le démontrent les colorations par le procédé de Ziehl. Tout autour se trouve une zone de cellules formées d'un noyau assez volumineux, rond ou ovalaire, bien coloré, entouré d'un protoplasma abondant, peu granuleux, clair, peu coloré par l'éosine, de forme très irrégulière. Les contours de ces cellules qui présentent de grandes ressemblances avec les cellules épithélioïdes des follicules tuberculeux de l'homme, sont souvent nets, parfois obscurs ou impossibles à distinguer, les éléments voisins se confondant par leurs bords. La couche la plus interne présente souvent une disposition assez intéressante : les cellules voisines de l'amas bacillaire se déforment, s'allongent et le noyau se trouve dans la partie de la cellule la plus éloignée des bacilles. Parfois même c'est un simple prolongement protoplasmique assez étroit qui entre en contact avec

l'amas de bacilles. Entre ces cellules d'aspect épithélioïde se trouvent des lymphocytes situés surtout à la périphérie du follicule, et quelques leucocytes qui arrivent parfois jusqu'à l'amas bacillaire central. Des bacilles isolés ou réunis en petits groupes se voient dans cette zone cellulaire. Ils sont presque toujours intracellulaires et infiniment moins nombreux que dans les granulations vieilles de quelques jours seulement. Tout à fait à la périphérie du follicule tuberculeux apparaissent quelques fines fibrilles conjonctives qui plus en dehors vont se perdre dans les tractus conjonctifs déjà décrits.

Les cellules du type épithélioïde ont parfois 2, 3, 4 noyaux plus ou moins tassés. Enfin, il existe quelques véritables cellules géantes, situées soit au contact, ou presque au contact des amas bacillaires, soit au milieu des cellules épithélioïdes, ou même tout à fait à la périphérie des follicules.

Dans une des grannlations situées sur le foie, le centre du follicule est formé par un très volumineux amas de bacilles et plus en dehors par une zone dans laquelle on reconnaît encore quelques cellules du type épithélioïde intactes et quelques lymphocytes, mais surtout de petits blocs irréguliers de substance protoplasmique opaque, avec beaucoup de débris de noyaux cellulaires détruits. Il y a donc dans cette granulation une destruction cellulaire assez intense, présentant les plus grandes ressemblances avec le vulgaire processus de caséification.

Les bacilles ont en partie perdu la propriété de se colorer par le procédé de Ziehl. Au niveau des gros amas bacillaires du centre des follicules, on trouve des masses d'une coloration gris bleuâtre dans le cas de coloration par la méthode de Kühne-Borrel, bleue violacée dans le cas de coloration par la méthode de Ziehl et surcoloration au bleu de méthylène. Ces masses sont très granuleuses et au milieu de ces grains bleuâtres on voit des bacilles nettement colorés en rouge. Dans les coupes des granulations tuberculeuses jeunes, ces masses sont uniquement formées de bacilles fortement colorés en rouge. Dans la zone des cellules qui entourent les blocs bacillaires, tous les microbes prennent fortement la coloration rouge.

Dans l'épaisseur du parenchyme hépatique, on ne voit ni granulations tuberculeuses, ni bacilles.

Les granulations tuberculeuses du mésentère présentent une structure absolument identique.

Rate. — Les granulations de la surface présentent une structure identique à celle des granulations situées sur le foie. Dans l'intérieur du parenchyme splénique il n'y a ni tubercules, ni bacilles tuberculeux.

Poumons. — La structure de la granulation située sur le poumon droit est la même que celle des granulations hépatiques et mésentériques. Pas de bacilles en dehors des granulations.

Reins. — Ni granulations, ni bacilles.

GRENOUILLE 15. — Elle est sacrifiée *158 jours* après l'inoculation. A l'autopsie on trouve, à la surface du foie, 15 à 20 granulations de coloration blanc sale, arrondies, du volume d'une tête d'épingle ordinaire jusqu'à celui d'un grain de sable très fin. La rate, de dimensions normales, ne présente pas de granulations. Sur le mésentère existe une série de petites granulations formant une sorte de gâteau peu épais et peu étendu, à surface chagrinée. Les reins, les poumons, le péritoine pariétal et le cœur ne présentent rien d'anormal.

L'examen microscopique permet de constater une identité presque absolue entre la structure de ces granulations et celle des granulations de la grenouille précédente. Aussi n'insisterons-nous pas.

Il n'y a ni granulations, ni bacilles dans l'épaisseur des différents viscères : foie, reins, rate, poumons.

GRENOUILLE 16. — Elle est sacrifiée *405 jours* après l'inoculation. A l'autopsie, elle ne présente aucune granulation soit sur le péritoine, soit à la surface des différents viscères : foie, rate, reins, poumons.

L'examen microscopique ne permet de constater la présence de tubercules et de bacilles tuberculeux dans aucun point.

De l'étude anatomique qui précède résultent les conclusions suivantes :

1° La tuberculose humaine, injectée dans la cavité péritonéale des grenouilles, détermine la formation de granulations qui, déjà visibles au bout de 24 à 48 heures, atteignent au bout de 3 ou 4 jours le volume qu'elles conservent ensuite toujours. Elles constituent alors des grains hémisphériques appliqués à la surface des différents organes abdominaux. Leur volume n'est jamais très grand ; il varie de celui d'un grain de sable fin à celui d'une tête d'épingle ordinaire. Leur couleur est blanchâtre, quelquefois très légèrement jaunâtre ; jamais elles n'ont l'aspect jaune spécial aux tubercules caséeux. Toujours ou presque toujours isolées à la surface des viscères, elles se réunissent en nombre plus ou moins considérable et se fusionnent presque complètement dans certaines régions, surtout le mésentère. Dans ce dernier cas elles forment des sortes de petits placards épais de 1 à 2 ou 3 millimètres, à surface inégale, fortement chagrinée. Isolées, elles sont toujours très nettement limitées et ressemblent à des grains de sable ou de très petites perles déposées à la surface des organes. Leur nombre est

des plus variables. Elles manquent exceptionnellement; parfois on n'en trouve que 3 ou 4 ; le plus souvent il est facile d'en compter 15, 20, 30, non compris le gâteau tuberculeux mésentérique. Elles ne sont pas plus nombreuses au bout de 3 à 6 mois d'expérience qu'immédiatement après l'injection. Elles ne se multiplient donc pas. Chez la grenouille 16, tuée 405 jours après l'inoculation on ne trouve ni granulations, ni bacilles. Il semblerait en résulter qu'avec le temps les tubercules peuvent arriver à disparaître. Malheureusement nous n'avons pu conserver qu'une grenouille pendant un aussi long laps de temps, et une seule expérience nous paraît insuffisante pour démontrer ce fait, étant donné surtout que les granulations manquent chez une autre grenouille tuée au bout de 95 jours.

2° Le siège des granulations est très variable. Il en existe à peu près constamment sur le mésentère et à la surface du foie. Elles siègent moins souvent à la surface de la rate et des reins, rarement à la surface des poumons. Macroscopiquement on n'a jamais constaté de granulations sur les coupes des viscères. Microscopiquement on a trouvé quelques tubercules dans l'intérieur du foie, des poumons et des reins.

3° Les granulations se forment autour des gros amas bacillaires plus ou moins nombreux déposés, soit sur le mésentère, soit à la surface des viscères. Les bacilles isolés et les petits groupes de bacilles ne déterminent pas la production des granulations.

4° Formées au début exclusivement de leucocytes et de quelques lymphocytes entre lesquels se trouvent des débris de noyaux plus ou moins abondants, elles présentent plus tard une structure un peu plus compliquée. Autour des amas bacillaires, les éléments cellulaires prennent les caractères des cellules épithélioïdes, tandis que plus en dehors se forme progressivement, mais très lentement, une zone de tissu conjonctif fibrillaire. Les cellules géantes ne sont pas rares. Enfin, souvent au centre des tubercules on trouve des fragments de noyaux de cellules détruites, mais nulle part on ne constate les caractères de la caséification propre-

ment dite. Quoi qu'il en soit, il y a, dans l'évolution de ces lésions, deux processus différents : un processus destructif de chromatolyse ; un processus réparateur de sclérose conjonctive.

5° Les bacilles sont excessivement nombreux dans les premiers jours de l'évolution des tubercules. Outre les gros amas bacillaires, il existe une très grande quantité de bacilles isolés ou réunis en petits groupes, généralement intra-cellulaires. Plus tard, le nombre de ces derniers diminue de plus en plus et chez les grenouilles tuées au bout *de 106 jours et au delà*, on n'en trouve plus qu'un petit nombre. Il y a donc disparition progressive des bacilles tuberculeux dans les granulations. Les gros amas persistent, mais les bacilles qui les constituent ne se colorent pas tous, et ils prennent moins facilement la fuchsine qu'immédiatement après l'inoculation.

6° Outre les granulations tuberculeuses on trouve, pendant plusieurs semaines, dans les différents viscères de la grenouille, et surtout dans le foie, les reins, la rate, des bacilles isolés ou réunis en petits groupes de 3, 6, 10, toujours ou presque toujours intra-leucocytiques, et sans réaction inflammatoire de voisinage. Les bacilles, puisés dans la cavité péritonéale, les premiers jours, au niveau des granulations un peu plus tard, sont transportés par les leucocytes qui, de la sorte, arrivent à en débarrasser presque complètement l'organisme de la grenouille.

7° Il n'y a pas de généralisation tuberculeuse au sens propre du mot, c'est-à-dire de multiplication des bacilles avec colonisations successives. Les bacilles sont disséminés dans les différents organes de la grenouille, mais à moins d'être réunis en gros amas compacts, ils disparaissent petit à petit, au lieu de végéter et de se multiplier. Même au niveau des granulations les bacilles disparaissent progressivement, pris et transportés à distance par les leucocytes.

B. — TUBERCULOSE AVIAIRE

On emploie pour ces expériences une culture de tuberculose aviaire sur gélose glycérinée vieille d'un mois. Une

demi-culture est diluée dans 5 centimètres cubes de bouillon de bœuf, écrasée aussi finement que possible et injectée à la dose de 2 gouttes dans la cavité péritonéale d'un certain nombre de grenouilles qui sont conservées à la température du laboratoire et tuées plus ou moins longtemps après l'injection. Les lésions relevées au moment de leur autopsie sont les suivantes :

GRENOUILLE 1. — Elle est sacrifiée *24 heures* après l'injection. Avant d'ouvrir la cavité abdominale, on aspire, à l'aide d'une pipette stérilisée, quelques gouttelettes de sérosité péritonéale qu'on étale sur lamelles.

A l'ouverture de l'abdomen on trouve une très petite granulation à la surface du gros intestin, et plusieurs granulations punctiformes à la surface du foie.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Il y a peu de bacilles libres. Les leucocytes sont nombreux, mais tous ne contiennent pas de bacilles. Les uns en renferment un très grand nombre; d'autres à peine quelques-uns. Les lymphocytes sont abondants, mais ils ne contiennent pas de bacilles.

Foie. — Les granulations tuberculeuses de la surface du foie sont formées par l'accumulation d'un nombre considérable de bacilles réunis les uns en gros amas, les autres en petits groupes, entre lesquels sont situés de nombreux leucocytes, quelques rares lymphocytes et des fragments irréguliers de noyaux détruits. Le tout est situé dans une substance opaque, peu granuleuse, qui, à la périphérie, forme une couche continue recouvrant complètement la surface libre de la granulation. Vers la profondeur, les cellules blanches reposent sur la capsule du foie dont les cellules endothéliales sont gonflées. Un certain nombre de leucocytes sont situés immédiatement au-dessous de cette capsule et dissocient les cellules hépatiques. Il n'y a pas de granulations dans l'intérieur du foie ; mais de nombreux bacilles isolés ou réunis en petits groupes s'y trouvent disséminés. Ils sont situés dans des leucocytes.

Reins. — On ne voit pas de granulations tuberculeuses proprement dites à la surface ou dans l'épaisseur des reins; mais d'assez nombreux bacilles tuberculeux isolés ou réunis en groupes de 3, 6, 10 sont disséminés dans les différentes parties du parenchyme rénal. Ils sont intraleucocytiques, mais il n'y a pas accumulation de leucocytes à leur pourtour.

Poumons: — Ils ne présentent pas de granulations; par contre, on trouve quelques bacilles dans l'épaisseur des parois alvéolaires.

GRENOUILLE 2. — Elle est tuée *2 jours* après l'injection. De la sérosité péritonéale est étalée sur lamelles. A l'ouverture de la cavité abdomi-

nale, on trouve un certain nombre de granulations très fines disséminées à la surface de l'intestin et du foie et sur le mésentère.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Il n'y a presque pas de bacilles libres. Les leucocytes y sont nombreux, mais tous ne contiennent pas de bacilles. Les lymphocytes ne sont pas rares, mais ils ne renferment pas de bacilles.

Foie. — Les granulations de la surface sont situées dans de petites dépressions de la surface du foie. Leur surface libre est lisse et tapissée par une couche continue de cellules aplaties à noyau ovalaire. Au-dessous la granulation est formée par des leucocytes réunis en très grand nombre, au milieu desquels sont disséminés quelques lymphocytes et d'assez nombreux fragments de noyaux. Ces éléments cellulaires entourent les amas de bacilles, toujours multiples au centre des granulations. Outre ces amas bacillaires, il existe une très grande quantité de bacilles isolés ou réunis en groupes plus ou moins volumineux, situés le plus généralement dans l'intérieur des cellules.

Il n'y a pas de granulations dans l'intérieur du parenchyme hépatique; mais on y trouve un assez grand nombre de bacilles intraleucocytiques irrégulièrement disséminés dans les lobules du foie.

Reins. — Il n'y a de granulations tuberculeuses ni à la surface ni dans l'intérieur des reins; par contre, quelques bacilles intraleucocytiques sont trouvés dans le parenchyme rénal.

Rate. — Il n'existe de granulations ni à la surface ni dans l'épaisseur de la rate; mais on voit quelques bacilles disséminés dans le parenchyme splénique.

Poumons. — Pas de granulations tuberculeuses. Quelques bacilles dans les parois alvéolaires.

Grenouille 3. — Elle est sacrifiée au bout de *3 jours*. De la sérosité péritonéale est étalée sur lamelles. En ouvrant l'abdomen on trouve quelques fines granulations disséminées sur le foie, l'intestin, le mésentère. Il y en a une toute petite à la surface de la rate.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Il n'y a pas de bacilles libres. Quelques leucocytes seulement contiennent des bacilles tuberculeux.

Foie. — Même structure des granulations que chez la grenouille 2. Pas de tubercules dans la profondeur; mais assez nombreux bacilles disséminés dans le parenchyme hépatique.

Rate. — La granulation de la surface a la même structure que celles de la surface du foie. Pas de granulations dans la profondeur; mais quelques bacilles intraleucocytiques.

Reins. — Pas de granulations tuberculeuses. Quelques bacilles intraleucocytiques disséminés dans l'épaisseur du parenchyme rénal.

Poumons. — Pas de granulations. Quelques bacilles dans l'épaisseur des parois alvéolaires.

Grenouille 4. — Elle est tuée *4 jours* après l'injection. De la sérosité péritonéale est étalée sur lamelles. A l'autopsie, on trouve quelques très fines granulations à la surface du foie et quelques-unes plus volumineuses sur l'intestin et sur le mésentère.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Il n'y a que quelques très rares bacilles libres. Peu de leucocytes contiennent des bacilles. Il y a de très nombreux lymphocytes, mais ils ne renferment pas de bacilles.

Les résultats fournis par l'examen microscopique des viscères ne présente rien de spécial. Les granulations ont la même structure que celles de la grenouille 3. Il n'y a pas de tubercules dans l'intérieur des viscères; par contre on y trouve quelques bacilles isolés ou réunis en petits groupes et toujours intra-leucocytiques.

Grenouille 5. — Elle est tuée *6 jours* après l'injection. De la sérosité péritonéale est, comme précédemment, étalée sur lamelles. A l'autopsie on trouve de très rares et très fines granulations à la surface du foie. Il n'y a rien sur le mésentère et sur l'intestin.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — On ne trouve pas de bacilles libres. Il y a relativement peu de leucocytes et quelques-uns seulement contiennent des bacilles. Les lymphocytes sont nombreux, mais ne renferment que peu ou pas de bacilles.

Foie. — Sur les préparations on ne trouve de granulations ni à la surface du foie, ni dans sa profondeur. Il y a quelques bacilles disséminés dans le parenchyme.

Reins. —Pas de granulations. Pas de bacilles dans le parenchyme rénal.

Poumons. — Pas de granulations. Pas de bacilles.

Rate. — Pas de granulations, mais quelques bacilles disséminés dans l'épaisseur du parenchyme splénique.

Grenouille 6. — Elle est sacrifiée au bout de *8 jours*. De la sérosité péritonéale est étalée sur plusieurs lamelles. A l'ouverture de la cavité abdominale, on trouve un assez grand nombre de petites granulations sur le foie et sur le mésentère.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — On ne trouve pas de bacilles libres. Il n'y a que quelques très rares leucocytes contenant des bacilles tuberculeux.

Foie. — Les granulations situées à la surface du foie ne présentent

pas de caractères particuliers bien importants. Il n'y a pas de granulations dans l'épaisseur du foie. On rencontre assez facilement dans les coupes quelques bacilles de Koch isolés ou réunis en petits groupes et toujours intra-leucocytiques.

Reins. — Pas de granulations. Quelques bacilles disséminés dans le parenchyme rénal.

Poumons. — Pas de granulations. Pas de bacilles.

GRENOUILLE 7. — Elle est sacrifiée *11 jours* après l'injection. Un peu de sérosité péritonéale est étalée sur lamelles. A l'autopsie on trouve sur le foie et sur le mésentère quelques granulations du volume d'une toute petite tête d'épingle.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Il n'y a pas de bacilles libres. Les leucocytes qui contiennent des bacilles sont nombreux. Les uns en sont farcis, les autres en renferment à peine quelques-uns.

Foie. — Les granulations de la surface du foie ne présentent dans leur. structure aucun caractère qui mérite d'être particulièrement indiqué. Il existe, dans une préparation, un tubercule situé un peu au-dessous de la surface du foie, en plein parenchyme hépatique. Sa structure est la même que celle des granulations de la surface. Outre les granulations, on trouve dans l'intérieur du foie des bacilles tuberculeux en assez grand nombre, isolés ou groupés en petit nombre. On y rencontre même un gros leucocyte absolument bourré de bacilles, situé dans un lobule entre les trabécules hépatiques.

Reins. — Pas de granulations. Quelques rares bacilles disséminés dans le parenchyme rénal.

Poumons. — Pas de granulations. Impossible de trouver des bacilles.

GRENOUILLE 8. — Elle est tuée *15 jours* après l'injection. Quelques gouttelettes de sérosité abdominale sont étalées sur plusieurs lamelles. A l'autopsie on trouve quelques granulations punctiformes sur le mésentère. Il n'en existe pas sur le foie.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Pas de bacilles libres. Les leucocytes sont nombreux. Un certain nombre d'entre eux renferment des bacilles, tantôt en petit nombre, tantôt en grande abondance.

Foie. — On ne trouve de granulations ni à la surface du foie, ni dans l'épaisseur du parenchyme hépatique. Mais on rencontre facilement quelques bacilles intra-leucocytiques, situés dans les capillaires du lobule, sans réaction inflammatoire d'aucune sorte.

Mésentère. — Les granulations sont constituées par plusieurs gros amas bacillaires autour desquels sont disposées 2, 3 ou 4 couches de

cellules se rapprochant du type des cellules épithélioïdes. Plus en dehors existe un tissu conjonctif très légèrement fibrillaire, abondamment infiltré de leucocytes et de lymphocytes. L'ensemble de ces sortes de corpuscules tuberculeux est entouré par une zone commune formée de tissu conjonctif finement fibrillaire et infiltré de leucocytes et de lymphocytes comme la zone conjonctive fibreuse de chaque follicule. Les bacilles, en dehors des gros amas centraux, sont distribués en grand nombre au milieu des cellules. Ils sont le plus souvent intracellulaires, très rarement extra-cellulaires. Ils sont moins abondants que dans les granulations datant seulement de peu de jours.

Rate. — Pas de granulations; mais quelques bacilles intra-cellulaires disséminés irrégulièrement dans le tissu splénique.

Poumons. — Pas de granulations. Pas de bacilles.

Grenouille 9. — Elle est tuée *20 jours* après l'injection. A l'autopsie on ne trouve de granulations sur aucun organe : mésentère, foie, etc.

L'examen microscopique ne permet de trouver des granulations dans aucun organe.

Grenouille 10. — Elle est trouvé morte *le 21e jour* après l'injection. A l'autopsie on trouve des granulations punctiformes au nombre de 6 à 8 sur le foie, de 10 à 12 sur le mésentère.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Pas de bacilles libres. Presque pas de leucocytes contenant des bacilles.

Foie. — On trouve, sur les préparations, des granulations à la surface de l'organe et dans son épaisseur. Elles ont partout la même structure et ressemblent aux granulations mésentériques de la grenouille 8, c'est-à-dire qu'elles présentent un léger degré de sclérose à la périphérie des follicules. En plus, on y voit quelques cellules géantes. Quelques rares bacilles intra-leucocytiques sont disséminés dans le foie, en dehors des granulations tuberculeuses.

Rate. — Il n'y a de granulations ni à la surface, ni dans l'épaisseur de la rate. On y trouve quelques bacilles intra-leucocytiques.

Reins. — On ne voit de granulations, ni à la surface, ni dans l'épaisseur des reins. On ne rencontre pas de bacilles.

Poumons. — On n'y trouve ni granulations, ni bacilles.

Grenouille 11. — Elle est sacrifiée *43 jours* après l'injection. A l'autopsie on trouve quelques granulations punctiformes sur le mésentère. Il n'en existe pas ailleurs.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Foie. — On ne voit de granulations, ni à la surface, ni dans la profondeur; mais on y trouve quelques bacilles intra-leucocytiques.

Rate. — On n'y trouve aucune granulation, mais seulement quelques bacilles intra-leucocytiques.

Poumons. — Ni granulations, ni bacilles.

Mésentère. — Les granulations mésentériques ont à peu près le même aspect que les granulations observées chez la grenouille 10.

Grenouille 12. — Elle est tuée *60 jours* après l'injection. A l'autopsie on ne trouve pas trace de granulations.

A l'examen microscopique, on ne trouve de granulations dans aucun organe, foie, rate, reins, poumons. En revanche on rencontre quelques bacilles intra-leucocytiques dans le foie et la rate. On n'en voit pas dans les reins et les poumons.

Grenouille 13. — Elle est sacrifiée *106 jours* après l'injection. A l'autopsie, on trouve sur le foie deux granulations du volume d'une petite tête d'épingle; sur le mésentère un petit placard formé par la réunion d'une série de petites granulations.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

La structure des granulations observées sur le foie et sur le mésentère est absolument identique. Les tubercules sont formés par plusieurs follicules développés autour d'un ou plusieurs gros amas bacillaires et entourés par une zone conjonctive commune qui forme la périphérie du tubercule. Chaque follicule est constitué par plusieurs couches de cellules du type épithélioïde, situées autour des amas de bacilles, et plus en dehors par un tissu conjonctif fibrillaire fortement infiltré de lymphocytes et de quelques leucocytes. La zone conjonctive commune qui forme la périphérie du tubercule est constituée par un tissu conjonctif fibrillaire un peu moins infiltré de cellules. Les bacilles des amas centraux se colorent un peu moins bien que peu de jours après l'injection. En dehors de ces amas, il y a des bacilles, isolés ou réunis en petits groupes, disséminés dans la zone épithélioïde et dans la zone fibreuse; mais ils sont infiniment moins nombreux qu'aux premiers jours de leur évolution. Il y a quelques cellules géantes dans les follicules tuberculeux.

Cette structure rappelle donc complètement celle] des granulations obtenues avec la tuberculose humaine.

Outre les granulations du foie et du mésentère, on ne trouve des tubercules dans aucun autre organe, ni dans l'épaisseur du parenchyme hépatique.

Il n'y a pas de bacilles intra-leucocytiques dans les différents viscères.

Grenouille 14. — Elle est trouvée morte le 158e jour après l'injection.

A l'autopsie, on trouve cinq granulations punctiformes sur le foie, et un petit placard de granulations sur le mésentère.

A l'examen microscopique, on constate que les granulations qui se trouvent à la surface du foie et celles du mésentère ont la même structure que les granulations de la grenouille 13. Il n'y a de granulations, ni dans l'épaisseur du parenchyme hépatique, ni à la surface ou dans la profondeur des autres tissus. On ne trouve de bacilles dans aucun organe, en dehors des granulations du foie et du mésentère.

De la comparaison de ces résultats avec ceux fournis par l'injection intra-péritonéale de tuberculose humaine, il résulte :

1° Que les granulations déterminées par la tuberculose aviaire manquent plus souvent que celles provoquées par la tuberculose humaine;

2° Que leur volume est en général un peu moins considérable;

3° Mais qu'en dehors de ces différences de bien minime importance, les granulations de la deuxième série d'expériences ressemblent complètement à celles de la première, aussi bien au point de vue de leur siège, qu'au point de vue de leur structure, du nombre et de la persistance des bacilles qu'elles renferment;

4° Qu'en dehors des granulations, les bacilles aviaires peuvent être rencontrés pendant plusieurs semaines dans l'intérieur des parenchymes viscéraux, tout comme dans les cas de tuberculose humaine.

4° *État de la virulence du bacille tuberculeux après un séjour plus ou moins prolongé dans la cavité péritonéale de la grenouille.*

La virulence du bacille tuberculeux, après un séjour plus ou moins long dans la cavité péritonéale de la grenouille, doit être envisagée à un double point de vue. Il faut, en effet, se demander tout d'abord si ce bacille, transporté sur d'autres grenouilles, détermine des réactions analogues ou différentes de celles provoquées par le microbe puisé directement dans les cultures; et en second lieu, s'il se comporte, chez le cobaye, suivant le mode ordinaire du bacille de Koch. Pour élucider ces questions nous avons fait des réinoculations d'une part à la grenouille, d'autre part au cobaye.

A. — *Réinoculation à la grenouille.*

Grenouille 1. — L'amas de granulations trouvé sur le mésentère de la grenouille sacrifiée 43 jours après l'inoculation intra-péritonéale de tuberculose humaine, est écrasé entre deux lames de verre stérilisées à l'étuve à air sec. Une partie du produit d'écrasement est introduit aussi aseptiquement que possible dans la cavité péritonéale d'une grenouille qui est tuée 15 jours plus tard. A l'autopsie de celle-ci on ne trouve *aucune granulation* sur le péritoine viscéral ou pariétal, sur le mésentère, le foie et les autres viscères.

Le produit inoculé renferme cependant un très grand nombre de bacilles tuberculeux ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'examen microscopique d'un fragment de ce produit préalablement étalé sur une lame et coloré par la méthode de Ziehl.

Grenouille 2. — On introduit dans la cavité péritonéale d'une grenouille une partie de la masse granuleuse trouvée sur le mésentère d'une autre grenouille tuée 60 jours après l'inoculation intra-abdominale de tuberculose humaine. Sacrifiée 25 jours après le début de l'expérience elle ne présente aucune trace de granulations sur le péritoine pariétal ou viscéral, sur le foie et les autres viscères.

Grenouille 3. — Dans la cavité péritonéale de cette grenouille on introduit une partie du gâteau de granulations trouvé chez la grenouille tuée 158 jours après l'inoculation intra-abdominale de tuberculose humaine. Sacrifiée au bout de 34 jours, elle ne présente aucune espèce de granulations à la surface du péritoine, du foie et des autres viscères.

B. — *Réinoculation au cobaye.*

Plusieurs cobayes sont inoculés sous la peau du flanc avec des granulations tuberculeuses prises soit sur le foie, soit sur le mésentère de grenouilles qui avaient reçu dans la cavité péritonéale, depuis des époques très variables, de la tuberculose humaine. Voici les résultats de ces expériences :

Cobaye 1. — *Il est inoculé avec les produits tuberculeux d'une grenouille infectée depuis 20 jours.* — Il présente un chancre d'inoculation et des ganglions nombreux et volumineux dans l'aine du côté inoculé. Il est sacrifié 38 jours après l'inoculation.

A l'autopsie on fait les constatations suivantes : ganglions de l'aine

volumineux et pour la plupart caséeux; semis de granulations jaunâtres, saillantes, à la surface de la rate augmentée de volume; — nombreuses taches d'un blanc jaunâtre, de 2 à 3 millimètres de diamètre, arrondis, non saillants, visibles à la surface du foie.

A l'examen microscopique on trouve :

1° *Au niveau du chancre d'inoculation,* une couche superficielle formée de détritus caséeux, et plus profondément des foyers tuberculeux caséeux communiquant avec la couche caséeuse superficielle, ou isolés et entourés par un tissu d'infiltration dans lequel existent de nombreux follicules tuberculeux non caséifiés. De nombreux bacilles sont rencontrés dans ces lésions tuberculeuses;

2° *Dans les ganglions de l'aine,* des tubercules caséeux, mais surtout des follicules tuberculeux avec ou sans cellules géantes. Les bacilles sont loin d'être rares à leur niveau;

3° *Dans la rate,* un très grand nombre de follicules tuberculeux dont quelques-uns sont le siège d'un certain degré de caséification. Le plus grand nombre est constitué par de grands îlots de cellules épithélioïdes, avec, quelquefois, une ou deux cellules géantes dans leur centre. Les bacilles de Koch sont plus rares que dans les ganglions, mais on arrive facilement à en trouver un assez grand nombre;

4° *Dans le foie,* des follicules tuberculeux petits, assez espacés, en général péri-lobulaires, formés par des amas de cellules épithélioïdes avec ou sans cellules géantes; les bacilles y sont rares, bien qu'on puisse assez facilement en rencontrer quelques-uns.

COBAYE 2. — *Il est inoculé avec les produits tuberculeux d'une grenouille infectée depuis 43 jours.* — Comme chez le précédent, chancre d'inoculation, ganglions nombreux et volumineux dans l'aine. Il est sacrifié 80 jours après l'inoculation.

Autopsie. — Chancre d'inoculation très étendu; — ganglions de l'aine nombreux et caséeux; — semis très abondant de petites granulations d'un blanc jaunâtre à la surface de la rate qui est très hypertrophiée; — assez nombreuses taches d'un blanc jaunâtre, de 2 à 3 millimètres de diamètre à la surface du foie; nombreux tubercules gris, transparents, dans les deux poumons.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

1° *Bacilles assez nombreux dans le produit caséeux des ganglions* étalé sur lamelles;

2° *Au niveau du chancre d'inoculation,* surface formée de détritus caséeux; plus profondément, gros tubercules caséeux ouverts à la surface et tubercules caséeux plus petits non ouverts extérieurement. Dans leur intervalle et au-dessous d'eux, tissu d'infiltration et follicules tuberculeux très nombreux. Bacilles de Koch en assez grand nombre;

3° *Dans les ganglions de l'aine,* foyers caséeux et follicules tubercu-

leux nombreux. Bacilles tuberculeux moins nombreux qu'au niveau du chancre d'inoculation;

4° *Dans la rate*, follicules tuberculeux très confluents, formés d'amas de cellules épithélioïdes entourant, quelquefois seulement, une ou deux cellules géantes. De loin en loin, on trouve un léger degré de dégénérescence caséeuse au centre du follicule. Les bacilles sont assez rares;

5° *Dans le foie*, nombreux follicules tuberculeux, le plus souvent nettement isolés, quelquefois confluents, presque toujours extralobulaires, formés de cellules épithélioïdes entourant parfois une ou deux cellules géantes. Les bacilles sont plus difficiles à trouver et par conséquent plus rares que dans la rate;

6° *Dans les poumons*, très nombreux tubercules de même structure que dans le foie et la rate. Les bacilles y sont plus nombreux que dans le foie.

Cobaye 3. — *Il est inoculé avec les produits tuberculeux d'une grenouille infectée depuis 60 jours.* — Ici encore, chancre d'inoculation et ganglions nombreux et volumineux dans l'aine correspondante. Il est sacrifié 62 jours après l'inoculation. Il a perdu 130 grammes de son poids initial.

Autopsie. — Chancre d'inoculation; — ganglions caséeux dans l'aine; — semis de granulations, de volume et de nombre à peu près identiques à celles du cobaye précédent, sur la rate, le foie et les poumons.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

1° *Bacilles peu nombreux dans le produit caséeux des ganglions de l'aine* étalé sur lamelles;

2° L'aspect microscopique *du chancre d'inoculation* est le même que chez le cobaye précédent. Bacilles de Koch assez abondants;

3° *Dans les ganglions de l'aine*, foyers caséeux et follicules tuberculeux nombreux. Bacilles tuberculeux en petit nombre;

4° *Dans la rate*, follicules tuberculeux un peu moins confluents que chez le cobaye précédent et formés de cellules épithélioïdes avec, quelquefois, une ou deux cellules géantes. Pas de caséification. Bacilles de Koch assez rares;

5° *Dans le foie*, follicules tuberculeux moins confluents que chez le cobaye n° 2, formés presque exclusivement de cellules épithélioïdes. Cellules géantes sont rares. — Bacilles rares et difficiles à trouver. — Pas de caséification;

6° *Dans les poumons*, nombreuses granulations tuberculeuses. Pas de caséification. Les bacilles sont plus facilement trouvés que dans le foie.

Cobaye 4. — *Il est inoculé dans le flanc droit avec les produits tuberculeux d'une grenouille infectée depuis 106 jours.* — Il meurt 17 jours après l'inoculation, probablement d'infection surajoutée.

Autopsie. — Ulcération de la grandeur d'une lentille au lieu d'inoculation; — légère induration au-dessous de l'ulcération; — pas de ganglions notablement hypertrophiés dans l'aine correspondante. Les viscères, foie, rate, poumons, ne présentent pas trace de granulations tuberculeuses.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

La surface de l'ulcération est formée d'un détritus caséeux. — Au-dessous tissu d'infiltration dans lequel sont situés quelques follicules tuberculeux. — On y trouve quelques bacilles tuberculeux. — Pas de lésions tuberculeuses dans les viscères.

COBAYE 5. — *Il est inoculé dans le flanc droit avec les produits tuberculeux d'une grenouille infectée depuis 158 jours.* — Il meurt 95 jours après l'inoculation après avoir perdu 340 grammes de son poids initial qui était de 770 grammes.

Autopsie. — Chancre d'inoculation volumineux; — ganglions très hypertrophiés et caséeux dans l'aine. — Très nombreuses granulations à la surface du foie, de la rate et des poumons; elles ont à peu près le même aspect que celles trouvées chez les cobayes n°s 2 et 3.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

L'examen microscopique permet de constater des lésions de caséification dans tous les viscères, les ganglions et le chancre d'inoculation. Partout on trouve assez facilement des bacilles tuberculeux.

5° *Essai de culture de tuberculose après un séjour plus ou moins prolongé dans l'organisme de la grenouille.*

1° *Tuberculose humaine.* — Plusieurs ensemencements sont faits sur gélose glycérinée avec les produits tuberculeux pris sur des grenouilles inoculées depuis 20, 43, 106 et 158 jours. Les granulations tuberculeuses, recueillies aussi aseptiquement que possible, sont écrasées entre deux lames de verre préalablement stérilisées à l'étuve à air sec et abondamment ensemencées sur une dizaine de tubes de gélose glycérinée. Ceux-ci sont placés les uns à 25°, les autres à 37°.

Nous n'indiquerons pas en détail les résultats ainsi obtenus, car ils ne présentent aucun intérêt. Nous dirons seulement que souvent les tubes sont demeurés stériles, mais que quelquefois à leur surface se sont développées des colonies

plus ou moins nombreuses de microbes vulgaires et de nature variée. *Jamais* nous n'avons vu apparaître des colonies de bacilles présentant quelques-uns des caractères des bacilles tuberculeux. En particulier, nous n'avons jamais obtenu des colonies montrant les caractères de la tuberculose pisciaire indiqués par MM. Dubard, Bataillon et Terre.

Les produits servant aux ensemencements proviennent dans tous les cas des grenouilles qui fournissent les fragments inoculés à d'autres grenouilles et à des cobayes. Après écrasement sur lames et coloration par le procédé de Ziehl, ces produits se sont toujours montrés riches en bacilles de Koch.

2° *Tuberculose aviaire.* — Les ensemencements faits dans les mêmes conditions avec des produits tuberculeux pris sur des grenouilles inoculées avec de la tuberculose aviaire ont toujours abouti aux mêmes résultats négatifs. Nous ne croyons pas devoir insister.

6° *Action de la tuberculose morte injectée dans la cavité péritonéale des grenouilles.*

On sait que chez les animaux supérieurs, l'inoculation de bacilles tuberculeux morts détermine la production de lésions analogues à celles que provoquent les bacilles vivants avec cette différence seulement que les lésions ne se généralisent pas et restent localisés autour des éléments microbiens. Il était intéressant de voir comment l'organisme d'un vertébré à sang froid, comment, dans le cas particulier, l'organisme de la grenouille se comportait à l'égard du bacille de Koch mort.

Deux séries d'expériences sont faites en même temps; l'une avec la tuberculose humaine; l'autre avec la tuberculose aviaire. Dans les deux cas, le mode opératoire est le même. Une demi-culture de tuberculose sur gélose glycérinée, vieille d'un mois, est diluée dans 5 centimètres cubes de bouillon de bœuf, écrasée aussi finement que possible, chauffée pendant 20 minutes à l'autoclave à la température de 120° à 125°, et injectée à la dose de *deux gouttes* dans

le péritoine de plusieurs grenouilles. D'autres animaux de même espèce sont, le même jour, inoculés avec les mêmes cultures de tuberculose vivante. Nous avons déjà fait connaître les lésions déterminées par les bacilles vivants; voici celles provoquées par les bacilles morts.

A. — TUBERCULOSE HUMAINE

GRENOUILLE 1. — Elle est sacrifiée *9 jours* après l'injection intrapéritonéale. Un peu de sérosité péritonéale est aspirée à l'aide d'une pipette stérilisée et étalée sur plusieurs lamelles. La grenouille, tuée aussitôt après, présente sur le foie et sur le mésentère plusieurs granulations dont le volume varie de celui d'un grain de sable fin à celui d'une petite tête d'épingle.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Il n'y a pas de bacilles libres. La sérosité contient de nombreux leucocytes; mais quelques-uns de ceux-ci seulement renferment des bacilles de Koch. Le nombre des bacilles inclus dans chaque leucocyte est très variable. Quelquefois on en trouve quelques-uns seulement; généralement ils sont très abondants et remplissent la cellule.

Foie. — Les granulations n'existent qu'à la surface du foie; on n'en trouve pas dans la profondeur du tissu. Elles présentent la même structure que celles déterminées par la tuberculose humaine vivante. Plusieurs gros amas bacillaires, irrégulièrement distribués dans la granulation, constituent les centres de formation des follicules tuberculeux qui par leur réunion arrivent à constituer le tubercule total. Autour des amas bacillaires à contours irréguliers existent plusieurs couches de leucocytès entre lesquels sont infiltrés quelques lymphocytes. Plus en dehors, on rencontre une zone de tissu très légèrement fibrillaire entourant complètement le follicule et fortement infiltré de lymphocytes et de quelques leucocytes. Autour des amas bacillaires et parfois au milieu d'eux se trouvent des fragments de noyaux, d'ailleurs assez peu abondants; mais il n'y a pas de caséification au sens propre du mot.

Outre les amas bacillaires, il existe une très grande abondance de bacilles isolés ou groupés en plus ou moins grand nombre, distribués irrégulièrement dans le follicule et situés le plus souvent dans l'intérieur des cellules.

Il n'y a pas de granulations tuberculeuses dans la profondeur du tissu hépatique. Par contre, on y trouve, distribués irrégulièrement, un assez grand nombre de bacilles isolés ou réunis en petits groupes et situés dans l'intérieur des leucocytes.

Rate. — On ne voit de granulations ni à la surface, ni dans l'épais-

seur de la rate; mais on trouve, dispersés dans le tissu splénique, un grand nombre de bacilles intraleucocytiques.

Reins. — Il n'y a de granulations ni à la surface ni dans l'épaisseur des reins. On rencontre quelques bacilles disséminés dans le parenchyme rénal.

Grenouille 2. — Elle est tuée *15 jours* après l'injection. Quelques gouttelettes de sérosité péritonéale sont étalées sur lamelles. A l'autopsie on trouve à la surface du foie et du mésentère de très nombreuses granulations du volume d'une petite tête d'épingle.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Il n'y a pas de bacilles libres. Quelques rares leucocytes contiennent des bacilles.

Foie. — Les granulations de la surface du foie présentent une structure sensiblement identique à celle des granulations de la grenouille 1. Il n'y a pas de tubercules dans l'épaisseur du parenchyme hépatique. Par contre, on y trouve un assez grand nombre de bacilles sans réaction cellulaire de voisinage.

Rate. — Il existe une petite granulation à sa surface; elle a la même structure que celles de la surface du foie. Il n'y a pas de tubercules dans l'épaisseur du tissu splénique ; mais on y trouve quelques bacilles.

Reins. — Pas de granulations soit à la surface, soit dans l'épaisseur des reins. Quelques bacilles sont disséminés dans l'épaisseur du parenchyme rénal.

Mésentère. — Les granulations mésentériques ont la même structure que celles de la surface du foie.

Grenouille 3. — Elle est sacrifiée *20 jours* après l'injection intrapéritonéale. A l'autopsie, on trouve sur le foie, le mésentère, l'intestin, de nombreuses granulations de volume variable, mais ne dépassant pas celui d'une petite tête d'épingle.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Foie. — Les granulations de la surface du foie ont à peu près la même structure que celles observées chez les deux grenouilles précédentes; cependant le processus scléreux est un peu plus accentué. Les bacilles sont toujours excessivement nombreux dans les tubercules et se colorent fort bien. Il n'y a pas de tubercules dans l'épaisseur du foie; mais on trouve facilement quelques bacilles disséminés dans les différentes parties des lobules.

Rate. — Quelques granulations de même structure que celles du foie s'observent à la surface de la rate. On n'en voit pas dans l'épaisseur de l'organe; mais on y rencontre quelques bacilles intraleucocytiques.

Reins. — Pas de granulations; mais quelques bacilles dans le tissu rénal. Les granulations trouvées à la face interne de la *paroi abdominale* et sur le *mésentère* ont la même structure que celles du foie.

Grenouille 4. — Elle est tuée *33 jours* après l'injection. A l'autopsie, on trouve 6 à 8 granulations du volume d'une tête d'épingle sur le foie et 5 à 6 sur le mésentère.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Foie. — Les granulations de la surface du foie présentent absolument la même structure que celles obtenues avec la tuberculose humaine vivante; c'est-à-dire qu'elles sont formées de masses bacillaires, entourées d'une zone de cellules du type épithélioïde avec quelques cellules géantes, et plus en dehors d'une zone légèrement fibrillaire et fortement infiltrée de lymphocytes et de leucocytes. Plusieurs follicules ainsi constitués sont réunis ensemble et entourés par une zone de tissu conjonctif fibrillaire analogue à celui des follicules. Les bacilles des gros amas centraux prennent fort bien les matières colorantes. Ceux qui sont infiltrés dans les différentes zones des follicules sont moins nombreux que dans les granulations tout à fait récentes.

Il n'y a pas de granulations dans l'épaisseur du parenchyme hépatique. On y trouve encore quelques bacilles.

Rate. — Il n'y a de granulations ni à la surface ni dans l'épaisseur de la rate. On y rencontre quelques rares bacilles.

Reins. — Pas de granulations; très rares bacilles.

Poumons. — Ni granulations; ni bacilles.

Mésentère. — Les granulations mésentériques ont la même structure que celles du foie.

B. — TUBERCULOSE AVIAIRE

Grenouille 1. — Elle est tuée *9 jours* après l'injection. Un peu de sérosité péritonéale aspirée à l'aide d'une pipette stérilisée est étalée sur lamelles. A l'autopsie, deux granulations punctiformes sur le foie, quatre de même volume sur le mésentère.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Foie. — On ne trouve aucune granulation sur nos coupes, mais on rencontre quelques bacilles intraleucocytiques disséminés dans le parenchyme hépatique.

Reins. — Il n'y a pas de granulations tuberculeuses à la surface des reins. On en trouve une dans l'épaisseur de la substance corticale, formée par un amas de leucocytes dans lesquels sont situés en petits groupes des bacilles de Koch. On voit, en outre, quelques bacilles disséminés dans le tissu rénal.

Rate. — Pas de tubercules, soit à la surface, soit dans la profondeur. Quelques bacilles disséminés dans l'épaisseur du parenchyme splénique.

Grenouille 2. — Elle est sacrifiée *15 jours* après l'injection. De la sérosité péritonéale est étalée sur lamelles. A l'autopsie, on trouve une dizaine de granulations punctiformes à la surface du foie. Il n'en existe pas sur le mésentère.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Sérosité péritonéale. — Pas de bacilles libres. Beaucoup de leucocytes contiennent des bacilles, quelquefois en très grande abondance, d'autres fois en très petit nombre.

Foie. — Sur nos coupes on ne trouve aucune granulation à la surface du foie. Dans la profondeur du tissu on ne trouve pas de tubercules; mais on y rencontre un assez grand nombre de bacilles intraleucocytiques.

Reins. — Pas de granulations. Rares bacilles dans l'épaisseur du tissu rénal.

Rate. — Pas de granulations. Très rares bacilles dans le tissu splénique.

Grenouille 3. — Elle est sacrifiée *20 jours* après l'injection. A l'autopsie, on trouve une seule granulation, du volume d'une très petite tête d'épingle, sur le foie. Il n'y en a pas sur le mésentère.

Foie. — La petite granulation située à la surface du foie est formée d'un amas bacillaire central autour duquel existe une zone de cellules du type épithélioïde au milieu desquelles sont infiltrés quelques leucocytes. A la périphérie, il y a une zone de tissu très légèrement fibrillaire, infiltré de nombreux lymphocytes et de leucocytes. Disséminés au milieu des éléments épithélioïdes existent quelques fragments de noyaux cellulaires détruits.

Rate. — Pas de granulation; quelques bacilles intra-leucocytiques disséminés dans le tissu splénique.

Reins. — On trouve une petite granulation tuberculeuse dans l'épaisseur de la substance corticale. Elle est formée par plusieurs petits amas de bacilles autour desquels sont situés un grand nombre de leucocytes. Dans d'autres régions du parenchyme rénal on rencontre les mêmes petits amas bacillaires sans réaction cellulaire, et des bacilles isolés en assez grand nombre.

Grenouille 4. — Elle est sacrifiée 33 *jours* après l'injection. A la surface du foie existent 7 à 8 granulations plus petites que celles de la grenouille 4 inoculée avec de la tuberculose humaine morte. Sur le mésentère, petits amas de fines granulations.

Foie. — Les granulations ont une structure identique à celle des granulations de la grenouille 4 inoculée avec de la tuberculose humaine morte; c'est-à-dire qu'elles sont formées par plusieurs amas bacillaires, entourés de cellules épithélioïdes et d'une zone finement fibrillaire infiltrée de lymphocytes et de leucocytes. Les bacilles sont partout très bien colorés. Quelques cellules géantes.

Rate. — Pas de granulations; quelques bacilles intraleucocytiques.

Reins. — On rencontre quelques petites granulations dans l'épaisseur de la substance corticale des reins. Elles ont la même structure que celles de la surface du foie. Outre les tubercules, on trouve quelques bacilles intraleucocytiques disséminés dans les reins.

Poumons. — Pas de granulations; pas de bacilles.

Mésentère. — Les granulations mésentériques ont la même structure que celles du foie.

L'examen comparatif de ces deux séries d'expériences permet de poser les conclusions suivantes :

1° La tuberculose morte, inoculée à la grenouille, se comporte comme la tuberculose vivante;

2° En injection intra-péritonéale, elle détermine des granulations à la surface du foie et sur le mésentère. Avec la *tuberculose humaine*, ces granulations, au nombre de 4, 8 ou 10 sur le foie, arrivent à former, par leur confluence, sur le mésentère, de petits placards à surface granuleuse. Leur volume, assez variable, va de celui d'un grain de sable fin à celui d'une petite tête d'épingle. Elles sont blanchâtres, semi-transparentes, et ressemblent à de petites perles disposées sur les organes. Elles ne prennent pas l'aspect jaunâtre, caséeux. — Avec la *tuberculose aviaire*, les granulations sont ordinairement moins nombreuses et de plus petit volume ;

3° La structure de ces granulations est identique à celle des granulations déterminées par la tuberculose vivante ;

4° A leur centre, se trouvent un ou plusieurs gros amas de bacilles. Plus extérieurement, les bacilles sont plus disséminés et de plus en plus rares, au fur et à mesure que l'on se rapproche des couches cellulaires périphériques de la granulation, où ils finissent par disparaître;

5° Des bacilles sont trouvés, soit isolés, soit en petits groupes, dans le parenchyme de certains viscères : foie, rate.

6° Dans la sérosité péritonéale, aspirée et étalée sur lamelles, on ne recontre pas de bacilles libres, du moins à partir du 9e jour après l'inoculation; par contre, on y voit des leucocytes qui en sont chargés et parfois véritablement farcis;

7° Tous ces bacilles conservent, au moins jusqu'au 55e jour, et probablement beaucoup plus longtemps, leurs caractères morphologiques et leur réaction colorante ordinaire.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Des très nombreuses expériences qui précèdent on peut tirer les conclusions générales suivantes :

1° La tuberculose humaine et la tuberculose aviaire déterminent des réactions à peu près identiques dans l'organisme de la grenouille ;

2° Les bacilles tuberculeux possèdent une action chimiotaxique positive à l'égard des leucocytes de la grenouille ;

3° En injection intra-péritonéale ils déterminent une phagocytose très active et très précoce ;

4° Ils amènent la formation de granulations sur le mésentère et à la surface du foie, plus rarement à la surface des autres viscères et sur le péritoine pariétal ;

5° Les granulations n'existent qu'exceptionnellement dans l'épaisseur des parenchymes viscéraux, et encore sont-elles excessivement petites ;

6° Elles ne se forment qu'autour des gros amas bacil laires, jamais autour des bacilles isolés ou réunis en petits groupes ;

7° Leur nombre et leur volume ne varient pas avec leur durée ;

8° Le nombre des bacilles qu'elles renferment diminue au fur et à mesure qu'elles vieillissent, mais on en trouve dans tous les tubercules ;

9° Outre les granulations, on rencontre pendant plusieurs semaines des bacilles disséminés irrégulièrement dans les parenchymes viscéraux sans réaction cellulaire de voisinage ;

10° La virulence de ces bacilles se modifie peu sous l'influence de leur séjour dans l'organisme de la grenouille ;

11° Les essais de culture ont toujours donné des résultats négatifs ;

12° La tuberculose morte a toujours fourni des résultats absolument identiques à ceux fournis par la tuberculose vivante ;

13° Il n'y a pas de multiplication des bacilles tuberculeux à la température ordinaire du laboratoire;

14° Il n'y pas de transformation de la tuberculose humaine ou aviaire en tuberculose pisciaire.

III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE, NATURE ET TRAITEMENT DE LA LEUCOPLASIE BUCCALE

PAR MM.

E. GAUCHER et **Emile SERGENT**

Professeur agrégé,
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

Ancien interne (Médaille d'or)
des hôpitaux de Paris.

(PLANCHE IX)

L'expression « leucoplasie » substituée par Vidal, pour raison d'euphonie, à celle de « leucoplakia » proposée par Schwimmer, est généralement adoptée aujourd'hui pour désigner l'affection décrite par Bazin, puis par Debove et par Mauriac, sous la dénomination de « psoriasis buccal ». Elle a l'avantage de ne définir que le caractère objectif de la lésion, la *plaque blanche* buccale ou linguale, sans préjuger de sa structure, de sa nature ni de ses causes.

Encore convient-il de ne l'adopter que dans les limites restreintes de sa signification précise. Vidal protesta, d'ailleurs, contre l'abus qu'on fit du mot et ne cessa d'envisager la leucoplasie » comme une affection spéciale, nettement individualisée, et *distincte des diverses lésions objectivement analogues, mais de nature et de cause différentes*, qu'on peut observer dans la bouche.

Quoi qu'il en soit, l'usage a consacré le mot et la signification qu'il comporte; aujourd'hui, l'expression « leucoplasie buccale » a un sens nettement déterminé au point de vue nosologique.

Il est évident, toutefois, que le mot « leucokératose », proposé par Besnier et Doyon, pourrait paraître plus expli-

cite, puisqu'il contient une donnée histologique; mais, pour capitale que soit la kératinisation de la muqueuse dans la leucoplasie, elle est loin d'en représenter la seule lésion évolutive. Aussi bien, le mot « leucokératose » cesse-t-il d'exprimer une idée exacte, puisqu'il ne contient qu'une partie de la vérité.

Mieux vaut donc conserver l'expression purement clinique « leucoplasie » qui suffit à définir l'affection par son caractère objectif essentiel.

Nous ne saurions entreprendre d'écrire, dans un travail de ce genre, un chapitre d'historique.

Nous ferons seulement, au cours de notre exposé, l'analyse et la critique des principaux travaux publiés sur la leucoplasie buccale pour nous servir à étayer l'interprétation et les conclusions qui résultent de nos recherches personnelles.

Qu'il nous suffise de rappeler que deux particularités intéressantes ont surtout fixé l'attention des observateurs : d'une part, les rapports de la leucoplasie buccale avec la syphilis, d'autre part, ses rapports avec l'épithélioma.

En effet, la syphilis est relevée avec une telle fréquence dans les antécédents des sujets atteints de leucoplasie buccale, qu'il est impossible de ne voir là qu'une association fortuite, qu'une simple coïncidence, et qu'il est permis de poser la question d'un rapport de causalité entre cette circonstance étiologique et cette lésion anatomique.

D'autre part, la transformation d'une plaque de leucoplasie en épithélioma ou, tout au moins, l'apparition d'un épithélioma au niveau ou au pourtour d'une plaque de leucoplasie, est si souvent observée en clinique que, là encore, il paraît difficile d'admettre une simple coïncidence et qu'il est logique de supposer que la leucoplasie la plus bénigne en apparence n'est peut-être qu'un épithélioma en expectative. Mais alors, pourquoi la transformation épithéliomateuse n'est-elle pas la règle ? pourquoi n'est-elle pas l'aboutissant fatal ? Si l'observation clinique a pu mettre en relief l'évidence de ces constatations, elle est restée impuissante à

en fournir l'interprétation pathogénique et a dû, pour résoudre la question, faire appel à l'histologie. A celle-ci, il appartiendrait peut-être, en établissant les caractères microscopiques de la lésion initiale, d'élucider le mécanisme intime de ses tendances évolutives et d'apporter la solution du problème clinique. En d'autres termes, l'histologie pourrait-elle reconnaître la véritable *nature* de la leucoplasie buccale et montrer comment elle donne si souvent naissance à l'épithélioma, tout en disant pourquoi ce mode de terminaison n'est pas nécessairement fatal? La leucoplasie comporterait-elle plusieurs variétés distinctes ou serait-elle toujours constituée initialement par une lésion identique, susceptible, de par sa constitution même, d'expliquer les différences de son évolution?

Là, réside actuellement tout l'intérêt de l'étude de la leucoplasie buccale, ainsi qu'on peut s'en convaincre par la lecture des travaux les plus récents. L'accord est loin d'être parfait entre les différents auteurs; aussi bien, nous a-t-il paru utile d'apporter dans le débat de nouveaux arguments fondés sur des faits précis.

Ce travail comportera surtout deux chapitres : tout d'abord, nous étudierons les rapports de la leucoplasie buccale avec l'épithélioma, en nous basant sur les considérations histologiques; ensuite, nous nous occuperons des rapports de la leucoplasie buccale avec la syphilis, en nous fondant sur la statistique clinique.

De cette double étude nous dégagerons les conclusions qui nous conduiront à l'interprétation de la nature de la leucoplasie buccale et nous permettront, par conséquent, d'en poser les indications thérapeutiques essentielles.

I. — RAPPORTS DE LA LEUCOPLASIE BUCCALE AVEC L'ÉPITHÉLIOMA

Ainsi que nous venons de le dire, l'histologie seule, du moins dans l'état actuel de la science, est capable de fournir la raison de l'apparition fréquente, mais non constante, de l'épithélioma au niveau des plaques de leucoplasie.

Et, en effet, nous allons montrer par quelle série d'acquisitions successives les recherches microscopiques ont permis de concevoir l'interprétation de ce fait en établissant les caractères anatomiques de la leucoplasie buccale.

C'est le professeur Debove[1] qui, dans une thèse restée classique et qui demeurera un modèle d'exposition élégante et précise, inaugura l'étude des lésions histologiques du « psoriasis buccal ». Avant lui cependant, ainsi qu'il le relate lui-même, Hulke, ayant examiné au microscope une portion de psoriasis lingual végétant, « trouva des *papilles colossales*, semblables à celles de la langue du chat ».

Debove n'eut à sa disposition que deux pièces de « psoriasis buccal », mais il sut en tirer des notions essentielles et, si incomplète que soit forcément sa description, elle n'en demeure pas moins la solide charpente des recherches qui la suivirent. Aussi bien, convient-il d'en rappeler ici les lignes principales : l'une des deux pièces examinées par Debove provenait d'un sujet « mort d'un cancroïde de la langue enté sur un psoriasis lingual » ; l'autre, d'un malade opéré d'un cancroïde de la joue et porteur d'un psoriasis de la même région. Debove constata l'induration et l'épaississement de la muqueuse ; il remarqua que la *couche épithéliale était un peu épaissie* et que le *chorion avait une épaisseur considérable*. « Il y a, dit-il, une véritable sclérose de la muqueuse. On trouve un nombre assez considérable de *leucocytes infiltrés*. A la superficie, les *papilles linguales* ont pris un aspect mamelonné, uniforme, rappelant l'*aspect des papilles du derme cutané*. A la partie profonde, le *tissu fibreux du chorion* pénètre entre les *fibres musculaires de la langue;* on aperçoit d'abord quelques-unes de ces fibres, petites et isolées ; la sclérose paraît avoir envahi les couches musculaires les plus superficielles de l'organe, les avoir comprimées et atrophiées. »

« Laissant de côté les points accessoires, il m'a paru résulter de mon examen deux faits : 1° *l'épaississement de la couche épithéliale ; 2° l'épaississement et la sclérose du chorion de la muqueuse.*

1. Debove, Le psoriasis buccal (*Thèse*, Paris, 1873).

« Le psoriasis lingual me paraît donc devoir être considéré *comme une cirrhose de la muqueuse buccale.* »

En terminant, Debove reconnaît que ces données histologiques ne sont pas suffisantes pour permettre d'affirmer la véritable nature de l'affection et, tout en conservant la dénomination de « psoriasis buccal », semble surtout préoccupé de différencier anatomiquement la leucoplasie du psoriasis de la peau. Sur les rapports de la leucoplasie avec l'épithélioma, dont il indique cependant la fréquence clinique, sa description anatomo-pathologique reste muette. Bien que ses deux examens proviennent de sujets atteints de cancroïde, c'est à peine s'il signale incidemment « l'aspect vésiculeux et dilaté du nucléole des cellules, lésion accessoire à laquelle il attache, dit-il, d'autant moins d'importance que le voisinage d'un cancroïde suffit à la produire ».

Quoi qu'il en soit, le travail de Debove marque une étape importante dans l'histoire des lésions de la leucoplasie buccale et, abstraction faite de toute interprétation pathogénique, demeure en quelque sorte le canevas sur lequel les observateurs suivants ont tracé leurs descriptions.

Qu'on jette, en effet, un coup d'œil sur la figure I de notre planche, et l'on verra que l'aspect d'ensemble d'une coupe de leucoplasie buccale, examinée sous un faible grossissement, est tel que l'a décrit Debove.

A la même époque, Mauriac[1] publiait ses recherches sur le « psoriasis de la langue et de la muqueuse buccale ». Basé surtout sur l'observation clinique, ce travail n'en est pas moins intéressant au point de vue qui nous occupe, car l'auteur décrit les caractères anatomiques macroscopiques avec le plus grand soin : « l'*inflammation scléreuse* des papilles et des couches superficielles du derme, l'*hypersécrétion épithéliale*, qui se condense sous forme de plaques grises, opalines, blanches, et qui s'élimine sous forme d'écailles, de squames exclusivement formées de cellules épithéliales ». De plus, Mauriac donne une interprétation théorique de l'apparition fréquente de l'épithélioma : « L'hypertrophie des

1. Mauriac, Du psoriasis de la langue et de la muqueuse buccale (*Union médicale*, 1873-1874).

papilles, écrit-il dans ses conclusions, peut s'élever jusqu'à la formation des papillomes. Les papillomes du psoriasis sont bénins ou malins. *C'est par la transformation des papillomes bénins en papillomes malins que le psoriasis bucco-lingual se métamorphose en épithélioma ou cancroïde.* »

Et plus loin : « Il y a des psoriasis bucco-linguaux qui se transforment en épithélioma et constituent une espèce distincte depuis leur début jusqu'à leur terminaison, c'est-à-dire une espèce dans laquelle on ne découvre aucune maladie constitutionnelle. Mais il y a aussi des psoriasis dartro-arthritiques ou même provoqués qui aboutissent à la transformation épithéliomateuse. *La transformation des psoriasis bucco-linguaux en maladie maligne de la langue, en épithélioma, est un des points les plus importants de leur histoire.* »

Si l'on dégage de ces conclusions, destinées à trouver leur sanction dans les recherches histologiques ultérieures, l'interprétation « bazinienne » de l'auteur sur la nature du « psoriasis buccal », on peut dire que, le premier, il a nettement indiqué le mécanisme de production de l'épithélioma, en le considérant comme le résultat évolutif d'un état papillomateux préalable.

Avec Vidal[1] et Leloir, préoccupés surtout de différencier le « psoriasis buccal » du psoriasis de la peau, apparaît une notion complémentaire de la structure anatomique de la leucoplasie; l'hyperkératinisation.

Pour Leloir[2], l'évolution des lésions comprend trois stades. Au début, l'épithélium muqueux prend les caractères de l'épiderme cutané : apparition d'une couche granuleuse chargée d'éléidine et d'une couche cornée de plus en plus épaisse ; c'est une véritable « cutisation » de la muqueuse. A une seconde période les plaques se fissurent, et, à la faveur de ces fissures, le derme et l'épiderme s'enflamment et sont envahis par les cellules migratrices, en même temps que la couche cornée protectrice diminue peu à peu d'épaisseur et tend à disparaître complètement en laissant la mu-

1. Vidal, *Union médicale*, 1883.
2. Leloir, *Soc. anat. et Progrès médical*, 1883 ; *Archives de physiologie*. 1887.

queuse dénudée et exulcérée. Enfin, à la période ultime, cirrhose de la muqueuse, telle que l'a décrite Debove.

Partant de cette conception générale des lésions histologiques de la leucoplasie, Leloir donne de l'apparition de l'épithélioma une interprétation nouvelle. Pour lui, l'épithélioma ne débute jamais dans les régions où l'épithélium est hyperkératinisé; il apparaît soit dans les points où la dékératinisation a fait place à une exulcération, soit au niveau des crevasses ou des fissures où la dékératinisation est complète, soit au niveau d'un papillome. Cette conception, basée sur des recherches histologiques, est résumée dans cette conclusion : « En somme, en vieillissant, la leucoplasie buccale, affection hyperkératinisante au début, tend à se dékératiniser sous l'influence de causes diverses... parmi lesquelles la production de fissures et d'exulcérations (conséquences directes de l'hyperkératinisation du début) joue un rôle important. Cette irritation amène aussi parfois la production de saillies papillomateuses qui dégénèrent facilement en épithélioma. *On peut dire, en quelque sorte, que l'épithélioma n'est que la conséquence indirecte de la leucoplasie.* Comme l'a justement fait observer, au point de vue clinique, le professeur Trélat[1], l'épithélioma n'est qu'un accident dans le cours du psoriasis buccal, et non la deuxième période d'une même maladie dont la première période serait la leucoplasie. Les faits anatomo-pathologiques précédents viennent donner à cette opinion la consécration histologique. »

Avec Leloir commence ainsi l'ère histologique des discussions sur les rapports de la leucoplasie avec l'épithélioma. A dater de ce moment deux grandes opinions se partagent la faveur des auteurs. Pour les uns, avec Leloir, l'épithélioma n'est qu'une coïncidence, qu'une association, qu'un accident, qu'une complication. Pour les autres, il représente un stade évolutif ultime d'une lésion univoque. Enfin, comme corollaire de ce problème, se pose la question de savoir s'il y a lieu de distinguer, comme le veut Mauriac, dans la leu-

1. Trélat, *Soc. de chirurgie*, 1875, 1876, 1877, 1880.

coplasie, des variétés dont les unes pourraient être appelées épithéliomateuses, et dont les autres ne seraient pas susceptibles de se transformer en cancer.

Or, précisément, Schwimmer[1] distingue des leucoplasies *bénignes* et des leucoplasies *malignes;* mais il admet qu'entre ces deux extrêmes il y a place pour une variété intermédiaire qui *peut* devenir maligne mais ne *l'est pas* nécessairement.

Besnier et Doyon[2] tendent à penser que « la leucoplasie buccale, surtout alors qu'elle est idiopathique, n'est que *le premier degré, constitué, de l'épithéliomatose.* »

... « Si on objecte, disent-ils, que la leucokératose, avec ses fissures, ses solutions de continuité et ses altérations de l'épiderme... peut être simplement, soit une condition irritative, soit même la porte d'entrée d'un élément spécifique épithéliomatogène... nous ferons remarquer l'extrême rareté de l'épithéliomisation d'un grand nombre d'autres lésions de la langue (eczéma, syphilides...) comparée à son extrême fréquence dans les leucokératoses prises en bloc... » « On est forcé de reconnaître que *toutes* les leucokératoses buccales ou linguales *peuvent aboutir à l'épithéliomatose*, qu'elles soient idiopathiques, simples, nicotianiques, alcooliques, dentaires, etc., ou qu'elles se soient développées chez des sujets ayant eu des lésions buccales syphilitiques, *leucokératoses parasyphilitiques.* » A ce propos, ces auteurs rapportent le cas d'un malade de Perrin atteint d'une leucoplasie dont la pathogénie reconnaissait *toutes* les causes possibles (arthritisme, syphilis, tabac, alcool, etc.) et qui montra, à l'examen microscopique pratiqué par Marfan, des lésions de nature nettement épithéliomateuse.

Il est aisé de reconnaître, dans tout l'exposé précédent, la tendance de plus en plus marquée des auteurs à considérer l'épithélioma comme un stade évolutif terminal de la leucoplasie et non plus seulement comme un accident. L'opinion de Leloir et Trélat semble tout au moins jouir d'un crédit moins favorable. Or, cette réaction s'exagère encore dans la

1. SCHWIMMER, Leucoplakia buccalis (*Viertelj. f. Dermat. u. Syph.*, 1877).
2. BESNIER et DOYON, Appendice à leur traduction de Kaposi, 1891.

suite et les recherches les plus récentes ne tendent à rien moins qu'à identifier la leucoplasie à l'épithélioma. Les histologistes ne semblent avoir qu'un but, chercher dans les plaques les plus bénignes cliniquement la présence de figures qui soient en quelque sorte la signature anatomique de la nature franchement épithéliomateuse de la leucoplasie.

C'est ainsi que Stanziale[1] constate, *au sein même des couches hyperkératinisées*, des éléments semblables aux globes épidermiques.

De son côté le professeur Le Dentu[2] prend nettement parti. Dans un des cas qu'il apporte à l'appui de sa thèse, « *au milieu des cellules hyperkératinisées*, on voit apparaître des globes épithéliaux qui tranchent, par leur structure, sur les autres éléments. » Le Dentu fait remarquer que les examens histologiques cités dans son travail « révèlent des lésions semblables à celles que Leloir avait si bien décrites », mais n'hésite pas en tirer une conclusion différente. La constatation de globes épidermiques au milieu des cellules cornées « ne prouve-t-elle pas d'une façon frappante que l'épithélioma se rattache d'une facon directe à la leucokératose, qu'il en représente la phase terminale et qu'il ne peut pas être considéré comme un simple accident causé par la dékératinisation, l'ulcération ou la fissuration de la plaque cornée? » Le Dentu pense donc que « si la *transformation épithéliomateuse ne doit pas, dans l'état actuel de la science et malgré son assez grande fréquence, être considérée comme une phase inévitable de la maladie, on peut et on doit penser qu'elle est déterminée par une prédisposition inhérente à la leucokératose elle-même* ».

Avec ces remarquables travaux la question des rapports de la leucoplasie avec l'épithélioma fait un grand pas. La solution du problème, pour être complète, n'exige plus que la démonstration histologique « de cette prédisposition inhérente à la leucoplasie ».

Or, des recherches récentes nous acheminent vers cette

1. Stanziale, *Giorn. ital. delle mal. ven.*, 1894.

2. Le Dentu, Des rapports de la leucokératose avec l'épithélioma (*Congrès de Lyon*, 1894 et *Revue de chirurgie*, décembre 1896).

solution définitive en mettant en évidence la structure papillomateuse de la leucoplasie.

C'est ainsi que Pilliet et Riche[1] rapportent une observation des plus instructives. Le malade, ancien syphilitique, n'avait jamais eu d'accidents dans la bouche; il était grand fumeur et dès 1867 remarqua, en même temps qu'une légère cuisson, une blancheur anormale de la langue sur laquelle apparut bientôt une petite saillie verruqueuse qu'un médecin excisa. Entré en 1896 dans le service du Pr Tillaux, il présentait une leucoplasie linguale très étendue et remarquable par l'existence de plusieurs zones papillaires et d'une petite fissure sur le bord gauche; il souffrait de douleurs irradiées dans l'oreille; si bien que, cliniquement, tout portait à penser « qu'il y avait plus que de la leucoplasie ». Le Pr Tillaux pratiqua l'ablation des parties suspectes; mais, en quelques semaines, la plaque leucoplasique se reconstitua. Or, malgré toutes ces particularités qui semblaient affirmer la nature cancéreuse de la lésion, l'examen histologique, pratiqué par Pilliet, montra qu'il s'agissait « d'un papillome simple, récidivant sur place, comme une série d'autres de diverses régions et en particulier les papillomes syphilitiques ».

Voilà un fait qui, étant donné la compétence de cet histologiste regretté, constitue un document de la plus haute importance dans l'étude des lésions anatomiques de la leucoplasie buccale; en effet, il met en relief les rapports étroits du papillome avec la leucoplasie et permet, dans une certaine mesure, d'identifier ces deux lésions évolutives.

L'année suivante, Pilliet[2] rapporte une observation qui est, en quelque sorte, l'inverse de la précédente. Un homme de 58 ans, ancien syphilitique, présentait depuis plusieurs années des poussées de « psoriasis » sur les coudes, les genoux et la langue. « Il y a quelques mois, les plaques d'apparence cornée qui couvraient sa langue sont tombées spontanément et, en même temps, il s'est développé un certain nom-

1. Pilliet et Riche, Psoriasis lingual récidivant non épithéliomateux (*Soc. anat.*, 1896).
2. Pilliet, Leucoplasie linguale et épithélioma (*Soc. anat.*, 1897).

bre de petites saillies papillaires à sommet arrondi, occupant un espace de 3 millimètres de diamètre près de la pointe... Ce petit papillome, peu saillant, est fissuré et donne parfois du sang. La base en est molle, nullement indurée, et on pense à un papillome simple... Or, l'examen histologique montra qu'il s'agissait d'un épithélioma au début, à point de départ papillaire. »

A propos de cette communication, le Pr Cornil fit remarquer qu'il avait également constaté des faits dans lesquels un *point tout à fait limité* des préparations histologiques permettait seul d'affirmer le diagnostic de tumeur maligne, alors que la clinique était tout à fait impuisante à caractériser la lésion.

Quoi qu'il en soit, cette observation montre, comme celle de Marfan et Perrin, le rôle capital joué par le papillome dans l'évolution de la leucoplasie vers l'épithélioma.

Entre ces deux communications de Pilliet, parut, dans les Bulletins de la Société anatomique, le mémoire de Cestan et Pettit[1] qui apporta de nouveaux et précieux éclaircissements sur le mode de transformation histologique de la leucoplasie en cancer. Se basant sur les recherches des auteurs précédents et sur les leurs, ces auteurs pensent « qu'à côté de la dégénérescence épithéliomateuse franche (par fissuration...; Leloir) il faudrait placer certains cas de papillomes leucoplasiques, dont le classement est encore à faire, bénins pour les uns, à cheval sur le cancer pour d'autres, mais que la clinique et l'histologie montrent capables, ici d'une marche indéfiniment stationnaire (cas de Pilliet..., etc.), là d'envahissement rapide... Vidal admet que le *papillome corné* confine à la transformation cancéreuse, qu'il en est ordinairement le début ou tout au moins un degré intermédiaire... Il faudrait donc admettre des papillomes bénins, des papillomes suspects, des épithéliomas francs. »

Cestan et Pettit ont pu réunir douze observations de leucoplasie. Or, disent-ils en concluant « toutes les pièces que nous avons examinées et qui se rapportent à des stades

1. Cestan et Pettit, Épithélioma et leucokératose bucco-linguale (*Soc. anat.*, 1897).

quelque peu avancés de la transformation leucoplasique ont présenté des signes manifestes de la dégénérescence épithéliomateuse; *c'est seulement sur les tissus où la leucokératose était de date récente que le processus leucoplasique ne s'est pas montré compliqué d'altérations néoplasiques...* Toute plaque leucoplasique semble donc devoir presque fatalement évoluer vers le néoplasme, soit par dégénérescence cancéreuse au niveau d'une fissure, soit par transformation épithéliomateuse *in situ* des éléments leucokératosiques. Il nous paraît donc rationnel de considérer la dégénérescence cancéreuse non pas comme un simple accident de la leucokératose (Trélat-Leloir), mais bien plutôt *comme un stade évolutif ultime de celle-ci.* »

De cette revue rapide des principales recherches anatomiques, il découle que les liens qui unissent la leucoplasie à l'épithélioma sont beaucoup plus étroits qu'on ne le pensait tout d'abord et qu'on tend actuellement à identifier histologiquement toutes les variétés de leucoplasie, à penser que *toutes* sont capables de donner naissance à un épithélioma, sans que, toutefois, cette terminaison soit fatale, et à abandonner l'opinion que certaines variétés sont épithéliomateuses dès leur origine et que d'autres ne le deviennent qu'accidentellement. En d'autres termes, l'apparition d'un épithélioma sur une plaque leucoplasique n'est qu'un phénomène d'évolution qui doit sans doute trouver sa raison dans la structure anatomique initiale de la leucoplasie.

Or, précisément, il semble bien que le caractère dominant, longtemps considéré comme accessoire et surajouté, soit la *formation papillaire*, la *structure plus ou moins papillomateuse des plaques de leucoplasie*. Tous les auteurs l'ont signalé, aussi bien les cliniciens que les premiers histologistes; mais il paraît bien que les travaux récents lui aient seuls accordé la part qui lui revient dans le processus évolutif.

C'est l'opinion que nous n'hésitons pas à adopter et qui trouve sa justification dans l'*étude des lésions histologiques initiales de la leucoplasie buccale*, ainsi que les circonstances nous ont permis de le constater.

EXAMEN HISTOLOGIQUE D'UNE PLAQUE DE LEUCOPLASIE LINGUALE D'APPARITION RÉCENTE ET D'APPARENCE MACROSCOPIQUE SIMPLE ET NON PAPILLOMATEUSE

Le 14 mars 1899, le nommé T..., Ferdinand, âgé de 68 ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine, salle Magendie. Il présente une plaque de leucoplasie siégeant à la partie moyenne de la langue; cette plaque est lisse, vernissée, dure et épaisse, rouge vif en son centre, opaline et nacrée sur ses bords. Le malade articule difficilement les mots et accusé quelques douleurs légères pendant la mastication.

Cette lésion a débuté il y a 3 mois.

T..., ancien infirmier, n'a jamais été malade; il était seulement très grand fumeur; aucun accident suspect n'a attiré son attention du côté de la syphilis.

Cependant, il est soumis, dès son entrée, au traitement spécifique (2 centigrammes de benzoate de mercure par jour en injections hypodermiques); la plaque de leucoplasie est badigeonnée quotidiennement avec une solution de bichromate de potasse au 50°.

Après 15 jours de traitement, on constate une amélioration évidente, la douleur a disparu; l'articulation des mots est plus facile; mais l'aspect leucoplasique reste manifeste.

Le malade allait être autorisé à quitter l'hôpital lorsqu'il fut pris de fièvre, de dyspnée, d'étouffements et de signes non douteux d'endocardite aiguë infectieuse.

Il mourut quelques jours après; l'autopsie confirma l'existence de cette endocardite aiguë et montra, de plus, un épanchement purulent limité et ancien de la base de la plèvre avec de nombreux infarctus dans le foie, la rate et les reins. Cette pleurésie purulente latente avait été le point de départ de l'infection cardiaque.

La langue avait été enlevée 2 heures après la mort en vue de l'examen histologique.

La plaque de leucoplasie fut divisée en un grand nombre de fragments qui furent fixés dans le sublimé acétique et dans les liquides de Müller, de Zenker et de Flemming.

Nous avons fait de très nombreuses coupes de tous ces fragments et avons toujours constaté des lésions comparables, quelle que fût la région de provenance. Aussi prendrons-nous pour guide dans notre description celle de ces coupes qui nous a paru, à elle seule, contenir tous les éléments constitutifs essentiels et dont la reproduction fidèle est dessinée sur la planche annexée à ce mémoire.

ÉTUDE DESCRIPTIVE DE NOS COUPES

A. — *Vue d'ensemble à un grossissement faible.*

Lorsqu'on regarde à l'œil nu une coupe montée sur une lame, on constate déjà quelques particularités frappantes : la muqueuse est notablement épaissie; elle se confond inti-

mement dans ses parties profondes avec les plans musculaires sous-jacents dont elle n'est séparée par aucune démarcation précise ; sa surface se présente sous la forme d'une ligne festonnée, dentelée, d'où se détachent des lamelles feuilletées qui par leur imbrication la coiffent en lui formant un revêtement continu.

Bien plus, si la coupe a été traitée par l'acide osmique, au-dessous de ces lamelles feuilletées apparaît avec une netteté remarquable une bandelette extrêmement fine, reproduisant dans son trajet toutes les sinuosités de ce revêtement et tranchant vivement sur le fond par sa coloration noire.

Lorsqu'on porte la coupe sous le microscope, ces diverses particularités deviennent *a fortiori* plus manifestes et il est aisé de reconnaître que cette ligne noire festonnée sépare en deux couches l'épithélium et reproduit la forme des saillies papillaires du chorion.

Enfin, lorsque la coupe a été soumise à l'action des réactifs colorants de choix, tous ces caractères s'accentuent et se précisent et leur valeur s'accroît de l'addition de nouveaux éléments d'interprétation créés par les propriétés électives des diverses parties vis-à-vis de ces colorants.

Sur une coupe colorée au picro-carmin et montée dans la glycérine on constate, sous un faible grossissement (Leitz, ocul. 1, obj. 4), un aspect général tel qu'on est tenté de penser qu'on a sous les yeux non pas une préparation histologique d'un fragment de muqueuse linguale mais bien une coupe de peau. Il y a, en effet, suivant l'heureuse expression de Leloir « cutisation » de la muqueuse linguale.

L'épithélium muqueux présente tous les attributs de l'épiderme cutané. Il apparaît sous la forme d'une bandelette, de largeur plus ou moins considérable, mais toujours exagérée, de couleur rouge orangée, rouge brique, tapissée d'une couche de lames et de lamelles feuilletées colorées en jaune serin par l'acide picrique et rappelant de tous points l'aspect de la couche cornée de l'épiderme.

Par sa partie profonde, cette bandelette épithéliale, ou plutôt épidermique, se met en rapport avec les prolongements papillaires du chorion qu'elle coiffe en s'insinuant

dans leurs interstices et en poussant dans leurs corps mêmes de véritables bourgeonnements plus ou moins ramifiés qui les sectionnent dans toute leur étendue ou sur une partie seulement de leur largeur.

Ces papilles du chorion sont loin de présenter la forme des papilles normales de la langue ; elles ne sont ni régulières, ni uniformes, mais capricieuses dans leur morphologie et dans leurs dimensions.

Déjà, sous ce faible grossissement, il est aisé de reconnaître, ainsi que le montre très nettement la figure I de notre planche, que le corps de ces papilles est largement infiltré d'éléments cellulaires agglomérés en masses compactes et parfois disposés en traînées linéaires qui semblent dessiner le trajet des ramifications vasculaires le long desquelles elles s'échelonnent et se tassent.

Cette infiltration inflammatoire ne reste pas limitée aux corps papillaires mais s'étend dans toute l'étendue du chorion, du moins dans ses parties superficielles ; dans les parties profondes, au voisinage de la sous-muqueuse et des plans musculaires sous-jacents elle est, en général, moins marquée et ne se montre plus que sous la forme de traînées isolées, comme dissociées et perdues au sein d'un tissu fibreux adulte plus ou moins dense, ainsi que permet de le reconnaître l'existence de bandes rosées plus ou moins épaisses et ramifiées. Ces bandes, ces îlots, ces nappes de tissu fibreux envahissent la profondeur du derme et arrivent au contact des plans musculaires, dont les couches superficielles se montrent, en de nombreux points, comme dissociées, disséquées en quelque sorte, par la sclérose. C'est ainsi qu'il est possible, sur certaines coupes, de constater l'existence d'une véritable zone de transition entre le derme et les muscles, zone dans laquelle on peut apercevoir, parsemés dans les bandes rosées du tissu conjonctif, des corps allongés, fortement colorés en rouge foncé par le picro-carmin, et qui ne sont autre chose que des fibres musculaires, vestiges de faisceaux en partie détruits par l'hypergenèse du tissu fibreux, ainsi que permet de le vérifier l'emploi d'un grossissement plus fort.

Tels sont les différents caractères que nous avons pu constater sur l'ensemble de nos préparations, en totalité sur certaines coupes, en partie sur d'autres; ici l'épaisseur de la couche cornée et l'importance des formations papillaires prédominent, donnant l'impression d'un véritable *papillome corné;* là, la sclérose, la cirrhose du derme l'emportent; ailleurs, la surface est presque plane, nullement papillaire et le chorion fortement infiltré d'éléments cellulaires; mais, un fait important mérite d'être signalé : sur aucune de nos coupes nous n'avons constaté l'existence de fissures ni de dékératinisation; toujours la couche cornée, véritable manteau protecteur, s'est montrée présente.

En somme, cet examen sous un faible grossissement synthétise, en quelque sorte, la totalité des différents caractères microscopiques indiqués par les histologistes précédents : nous y retrouvons la « cutisation » de Leloir avec hyperkératinisation, l'épaississement de l'épithélium et du chorion muqueux, l'importance des saillies papillaires, la dissociation des plans musculaires superficiels, la « cirrhose de la muqueuse » en un mot, de Debove.

B. — *Examen à un fort grossissement.*

(Leitz, ocul. I, obj. 7.)

a) *Épithélium.* — Lorsqu'on suit sous le microscope les différentes assises de l'épithélium depuis sa base d'implantation jusqu'à sa surface, on constate les particularités suivantes :

Le *corps de Malpighi* présente un développement considérable; il est constitué par une stratification de couches cellulaires superposées offrant tous les caractères de l'épithélium pavimenteux et particulièrement du corps muqueux de la peau; les cellules de la première rangée sont assez régulièrement cubiques et semblent greffées sur les saillies papillaires du derme par les prolongements protoplasmiques de leur base: elles sont remarquables par la fréquence des figures karyokinétiques qu'elles présentent et sont séparées en maints endroits par des interstices en forme de rigoles dans lesquels on trouve quelques éléments embryonnaires



provenant du chorion; les cellules des autres couches sont polyédriques et montrent sur toutes leurs faces des filaments d'union extrêmement nets; les mêmes interstices en rigoles, renfermant des cellules embryonnaires, s'observent, de-ci de-là, sur toute la hauteur de ces couches stratifiées; toujours le noyau est parfaitement coloré, jusque dans les rangées les plus superficielles. A mesure qu'elles se rapprochent de la périphérie, ces cellules tendent à s'aplatir, parallèlement à la surface, en devenant losangiques jusqu'au moment où elles se réduisent en corps allongés dans lesquels le noyau disparaît sous le nombre des *granulations d'éléidine* qui infiltrent le protoplasma.

Ces cellules plates à éléidine se montrent, tantôt sur une seule rangée, tantôt sur trois ou quatre rangées suivant les différentes régions de la coupe.

Immédiatement au-dessus d'elles, et sans qu'il soit possible de constater nettement l'existence d'un *stratum lucidum*, reposent les premières assises de la *couche cornée*. Celle-ci a une étendue variable suivant les diverses régions, mais toujours très importante.

Sur les préparations traitées par l'acide osmique, la couche cornée forme une large bande absolument noire, visible à l'œil nu, ainsi que nous l'avons noté précédemment. Sur les préparations traitées par le picro-carmin, elle est colorée en jaune serin et apparaît comme constituée par l'accolement ou l'imbrication de paillettes ou de lamelles plus ou moins fines et allongées, formant par leur superposition des feuillets successifs plus ou moins nombreux, dont les plus superficiels se détachent comme des squames sans cesse renouvelées.

Tels sont les caractères généraux de l'épithélium étudiés sous un grossissement fort. Ainsi se trouve plus pleinement encore justifiée la « cutisation » de Leloir. Mais il convient de colorer quelques coupes par l'hématoxyline pour constater avec plus d'évidence la persistance de la coloration des noyaux et l'importance des phénomènes de mitose.

Cependant, ces caractères généraux ne sont pas les seuls qu'il soit possible de constater. Abstraction faite ici des

formations franchement épithéliomateuses, que nous grouperons plus loin dans une description d'ensemble, il est nécessaire de signaler dès maintenant certaines particularités des plus importantes au point de vue de l'interprétation de la nature de ces modifications anormales de l'épithélium.

En effet, la base d'implantation du corps muqueux de Malpighi sur le derme est loin de présenter toujours l'aspect régulier que nous venons de décrire. Bien souvent, il est impossible d'assigner une démarcation précise et de reconnaître où finit le chorion et où commence l'épithélium : en de nombreux points, la ligne des cellules cubiques de la base du corps muqueux est irrégulière, capricieuse, brisée dans son harmonie par l'agglomération fantaisiste de cellules malpighiennes à prolongements protoplasmiques, groupées en tourbillons qui s'invaginent plus ou moins profondément dans les saillies papillaires et semblent se fusionner plus ou moins intimement avec les cellules embryonnaires qui infiltrent ces dernières. C'est là un fait que Cestan et Pettit ont bien mis en lumière.

b) *Chorion.* — Sous un fort grossissement, il convient d'examiner successivement trois zones principales dans le chorion : la zone superficielle ou papillaire, la zone moyenne ou chorion proprement dit, la zone profonde ou juxta-musculaire.

La *zone superficielle* est constituée par les saillies papillaires dont nous avons déjà signalé à maintes reprises l'importance. Ces papilles confinent par leur périphérie à la base d'implantation du revêtement épithélial avec lequel elles contractent en de nombreux points, ainsi que nous venons de le voir, des rapports intimes. Elles sont formées par une charpente conjonctive plus ou moins dense et serrée le long de laquelle rampent de nombreux capillaires gorgés de sang, disposés en travées longitudinales. Dans les fentes de la trame conjonctive et le long des parois vasculaires sont accumulées en séries linéaires des fusées de cellules embryonnaires qui présentent le plus souvent une forme cubique par tassement réciproque ; ces fusées de cellules

embryonnaires ne se terminent pas toujours au contact de l'épithélium, mais s'insinuent souvent comme des coins entre les cellules du corps de Malpighi pour former les rigoles que nous avons précédemment décrites, contribuant ainsi à rendre plus intime encore la pénétration réciproque du chorion et de l'épithélium.

La *zone moyenne* ou *chorion proprement dit* affecte une structure générale analogue. Mais, ici, la charpente fibroplastique ne présente plus la même régularité que dans les corps papillaires. Elle est naturellement commandée par la distribution du système vasculaire. On distingue nettement un grand nombre de vaisseaux coupés obliquement ou transversalement suivant les hasards de la préparation et paraissant tous considérablement élargis; leur paroi est épaissie, surtout celle des artérioles qui semblent constituer les centres d'irradiation des travées conjonctives de la cirrhose. Ici, l'infiltration des éléments embryonnaires, pour être moins prédominante et moins régulièrement distribuée que dans la zone papillaire, n'en est pas moins manifeste; elle se montre sous la forme d'îlots ou de traînées disséminés dans les mailles du réseau fibreux.

La *zone profonde* se caractérise par l'exagération de l'organisation fibreuse de la zone moyenne. Les vaisseaux, normalement plus gros, y montrent plus nettement des lésions inflammatoires; les bandes fibreuses y sont plus larges et plus denses; l'infiltration embryonnaire y est à peine visible. Ici, la sclérose est arrivée à son stade ultime; elle forme une nappe plus ou moins large d'où partent les trousseaux fibreux qui se portent dans la couche moyenne; de sa limite inférieure se détachent également des bandes fibreuses qui s'enfoncent plus ou moins profondément dans les plans musculaires sous-jacents et les dissocient; ainsi s'explique la présence de fibres musculaires plus ou moins isolées et fragmentées, en voie de dégénérescence le plus souvent, et qui ne sont que les vestiges des portions de muscles en partie détruits par la cirrhose.

Telles sont les modifications de structure du derme que nous avons pu constater sur nos coupes; elles réunissent,

ainsi qu'on peut le voir, les lésions décrites par Debove, Perrin et Marfan, Leloir, Le Dentu, Pilliet, Cestan et Pettit.

De tout ce qui précède, il résulte que cette plaque de leucoplasie qui ne présentait cliniquement, ou plutôt macroscopiquement, aucun caractère papillomateux n'en est pas moins un véritable papillome corné. Mais, si cette étude descriptive apporte déjà avec elle des données importantes au point de vue de l'anatomie pathologique de la leucoplasie et effleure, dans une certaine mesure, la question si délicate des rapports de la leucoplasie avec l'épithélioma, elle ne contient encore aucun argument précis à cet égard.

Or, nos préparations ne sont pas restées muettes sur ce point, ainsi que nous allons le montrer.

Nous avons signalé, déjà, l'impossibilité de fixer, en bien des points, la limite qui sépare le chorion de l'épithélium et montré la pénétration réciproque de ces deux parties de la muqueuse. Nous avons dit combien il était fréquent de rencontrer sur les coupes des zones au niveau desquelles la base du corps de Malpighi perdait son orientation régulière pour se présenter sous la forme de tourbillons plus ou moins volumineux échancrant les corps papillaires. Nous avons montré que la prolifération intra-dermique de l'épithélium était loin de se borner à cette simple irrégularité de ses couches profondes, mais se traduisait en maints endroits par de véritables bourgeonnements profondément enclavés dans les papilles; celles-ci peuvent être sectionnées dans toutes les directions par ces invaginations épithéliales qui les parcourent dans toute leur hauteur en les subdivisant en papilles-filles, ou les divisent transversalement sur toute leur largeur, ou sur une partie seulement, en se renflant à leur extrémité en têtes de massues.

Ces différents caractères histologiques plaident déjà, sans doute, en faveur de la tendance épithéliomateuse de ce papillome, mais ne sont pas suffisamment précis pour entraîner une conviction définitive. Or, nous avons trouvé sur quelques-unes de nos coupes des figures histologiques qui ne peuvent laisser subsister le moindre doute.

En effet, ainsi que le reproduit fidèlement la figure II de notre planche, nous avons trouvé, au sein même de l'épithélium, des globes épidermiques de la plus parfaite netteté. A leur niveau, les cellules du corps muqueux s'aplatissent progressivement sur deux ou trois rangées, en même temps qu'elles s'orientent en couches concentriques de façon à former la zone périphérique du nodule; en dedans de cette première zone, s'enroulent, sur deux ou trois rangées, des cellules losangiques remplies de granulations d'éléidine, et constituant une zone intermédiaire qui circonscrit un noyau central fortement coloré en jaune par l'acide picrique; ce noyau central représente un véritable bulbe formé de lamelles cornées étroitement imbriquées. Que sont ces figures, sinon des globes épidermiques du type le plus pur? A côté de ces nodules d'épithélioma lobulé corné, formés par les trois couches principales de l'épithélium, on rencontre de-ci de-là des globes épidermiques incomplets, constitués seulement par une ou par deux de ces couches : tantôt les cellules du corps muqueux prennent seules part à leur formation, tantôt les cellules du corps muqueux et la couche cornée, tantôt la couche cornée seule; la première et la deuxième de ces trois variétés ne se rencontrent que dans l'épaisseur même du corps de Malpighi, la troisième n'existe que dans la couche cornée du revêtement épithélial et représente le type de l'épithélioma *perlé*.

Ces constatations sont suffisantes pour affirmer définitivement la dégénérescence épithéliomateuse de cette plaque de leucoplasie.

Si bien que, si nous résumons les caractères histologiques essentiels de l'examen que nous venons de relater en détail, nous voyons que, dans ce cas, la leucoplasie, qui avait cliniquement et macroscopiquement les allures les plus simples, qui, en particulier, ne présentait à l'œil nu aucune zone papillomateuse, aucune production épithéliomateuse, ne s'en est pas moins révélée, sous le microscope, comme un *papillome corné en voie d'évolution épithéliomateuse*.

Or, cette donnée nous paraît de la plus haute importance au point de vue de l'interprétation histologique des rapports cliniques de la leucoplasie avec l'épithélioma.

En effet, tout en nous gardant de vouloir conclure d'un cas particulier à la généralité des faits, nous pensons que cette notion du papillome corné, d'ailleurs implicitement signalée par les histologistes précédents, résume l'anatomie pathologique de la leucoplasie et domine la solution du problème de ses rapports avec l'épithélioma.

Elle *résume l'anatomie pathologique de la leucoplasie*, car elle contient la totalité des caractères décrits par les auteurs : l'inflammation et l'épaississement du chorion, l'exagération des saillies papillaires allant parfois jusqu'à la production de papillomes macroscopiques, l'hyperkératinisation épithéliale, la « cutisation de la muqueuse ».

Elle domine la solution du problème des rapports de la leucoplasie avec l'épithélioma, car elle permet de saisir le mécanisme évolutif de la lésion. Elle constitue cette « prédisposition inhérente à la leucokératose elle-même », dont parle Le Dentu. Si la leucoplasie, dès son stade initial, n'est autre chose qu'un papillome en miniature, n'est-elle pas, par là même, marquée en quelque sorte pour la germination d'un épithélioma? ne devient-elle pas l'analogue de ces verrues, de ces papillomes cutanés des vieillards, qui se transforment si facilement en cancroïdes?

Mais, s'il est possible d'expliquer ainsi la fréquence d'apparition de l'épithélioma au niveau des plaques de leucoplasie, nous pensons qu'il est impossible, dans l'état actuel de nos connaissances, de pénétrer davantage le secret des liens qui unissent ces deux lésions. Que si, en effet, le microscope permet de reconnaître dans une plaque de leucoplasie, cliniquement simple, des figures nettement épithéliomateuses, ainsi que Stanziale, Le Dentu et nous-mêmes avons pu le constater, il est impuissant à nous révéler leur *moment* et leur *mode* d'apparition. Ces globes épidermiques font-ils partie inhérente du processus évolutif de la leucoplasie ou ne se sont-ils développés qu'à la faveur d'une irritation ou d'une infection surajoutée, à titre d'accidents ou

de complications? Rien ne saurait permettre de le dire.

Que si l'épithélioma est d'origine infectieuse, parasitaire, que si, même, l'élément spécifique « épithéliomatogène » nous était connu, aurions-nous là, comme semblent l'espérer Besnier et Doyon, des données suffisantes pour trouver la solution définitive du problème? Peut-être; mais encore faudrait-il pouvoir reproduire expérimentalement la leucoplasie, car la simple constatation du parasite sur les coupes ne saurait indiquer s'il a provoqué la leucoplasie ou seulement sa transformation cancéreuse.

En d'autres termes, rien n'autorise actuellement à considérer la leucoplasie comme une affection *initialement* cancéreuse, mais seulement comme une lésion particulière, susceptible au plus haut chef, de par sa constitution même, de *préluder au développement d'un épithélioma.*

Que l'épithélioma ne soit qu'un accident dans le cours de la leucoplasie (Leloir-Trélat) ou qu'il en représente un stade évolutif terminal (Besnier et Doyon, Le Dentu, Cestan et Pettit), c'est là une discussion qui nous paraît actuellement devoir rester ouverte.

Une seule notion nous semble acquise; celle de la prédisposition toute spéciale de la leucoplasie à l'épithélioma, prédisposition qui trouve son interprétation dans la constitution histologique de cette affection.

En résumé, s'il nous fallait présenter des conclusions histologiques relatives aux rapports de la leucoplasie avec l'épithélioma, nous dirions :

La leucoplasie est histologiquement un papillome corné, et cela, *dès son stade initial.*

Étant essentiellement un papillome, elle est susceptible de subir la transformation cancéreuse, et la possibilité de cette transformation est d'autant plus grande que ce papillome, de par son siège même, est soumis à des irritations multiples et incessantes.

Ainsi s'explique la fréquence clinique de l'apparition d'un cancer sur une plaque de leucoplasie, sans qu'il soit possible de dire si cette apparition est le fait d'une simple

greffe par infection, irritation surajoutée, ou si elle n'est qu'une résultante évolutive.

Que si on objecte que d'autres lésions plus ou moins papillomateuses de la bouche ne se transforment qu'exceptionnellement en cancer, alors que cette transformation est comparativement très fréquente dans la leucoplasie, nous dirons que cette considération n'est pas suffisante pour permettre de regarder la leucoplasie comme une lésion cancéreuse en soi, car si fréquent que soit ce stade ultime de son évolution, il est cependant loin d'être la règle.

Une seule donnée reste acquise, en définitive :

Toute plaque de leucoplasie, de par sa structure même, constitue une prédisposition à l'épithélioma, et par conséquent, doit être, en pratique, tenue pour suspecte.

II. — RAPPORTS DE LA LEUCOPLASIE BUCCALE AVEC LA SYPHILIS

L'étude des rapports de la leucoplasie avec la syphilis, a, depuis longtemps, fixé l'attention des cliniciens. Mais l'accord est loin d'être fait sur ce point et il suffit de lire les monographies et les articles des traités didactiques les plus récents pour constater toute l'étendue de la confusion qui règne encore dans les esprits.

Et pourtant, dans la grande majorité des observations éparses dans les divers recueils, la syphilis figure dans les antécédents *connus* du sujet.

D'autre part, il est bien évident que les premiers observateurs qui ont été frappés par la fréquence des manifestations syphilitiques concomitantes, ont pu, dans leur connaissance imparfaite de la diversité des accidents de la syphilis tertiaire bucco-linguale, prendre pour des lésions de nature syphilitique des plaques de leucoplasie et inversement.

Quoi qu'il en soit, si la leucoplasie doit être nosologiquement différenciée des stomatites et glossites syphilitiques tertiaires, que les recherches du Pr Fournier nous ont particulièrement appris à connaître, il n'en reste pas moins vrai qu'elle affecte avec la syphilis des rapports intimes.

Et le fait est tellement évident que les auteurs qui n'accordent à la vérole qu'un rôle secondaire et inconstant dans la genèse de la leucoplasie, se sont vus dans la nécessité de décrire une *variété syphilitique* à côté de leurs variétés arthritiques, nicotianiques, dentaires, etc.

Aussi bien, tout en nous gardant de confondre avec la leucoplasie vraie, les accidents *à forme de leucoplasie* de la syphilis bucco-linguale, pensons-nous que *toute* plaque de leucoplasie est en quelque sorte une preuve certaine de l'existence de la vérole dans les antécédents du sujet qui la porte.

En d'autres termes, la cause première de la leucoplasie est, pour nous, la syphilis, et cette conviction repose sur un ensemble important de faits cliniques.

A l'idée du « *terrain arthritique* » de Barzin, nous substituons celle du *terrain syphilitique*. Et, en effet, nous ne disons pas que la leucoplasie est une lésion de *nature* syphilitique, mais seulement, suivant la nomenclature du professeur Fournier, une affection d'*origine* syphilitique ; que les liens de parenté qui l'unissent à la vérole sont du même degré que ceux du tabes et de la paralysie générale ; qu'en un mot, elle constitue une maladie *parasyphilitique*, ainsi que l'a déjà écrit l'un de nous [1] et que le soutient depuis longtemps déjà le professeur Landouzy, pour qui « la leucoplasie est propre aux syphilitiques ».

Mais il convient de préciser ces considérations générales, car les rapports de la leucoplasie avec la syphilis sont plus ou moins évidents. En effet :

1° Il y a des leucoplasies, morphologiquement typiques, qui évoluent en même temps que des accidents syphilitiques, qui succèdent *in situ* à des poussées successives de plaques muqueuses, qui sont améliorables et même curables, en partie tout au moins, par le traitement spécifique *administré dès le début*.

Ces leucoplasies représentent la variété dite « syphilitique » du psoriasis buccal des anciens auteurs ; elles consti-

1. V. E. Gaucher, *Traitement de la syphilis*, p. 33.

tuent un groupe intermédiaire important au point de vue nosographique.

Parmi plusieurs, nous citerons deux cas démonstratifs de cette variété :

Un homme de 58 ans, ancien syphilitique, atteint il y a 20 ans d'hémiplégie, présente depuis un an du tremblement intentionnel des membres supérieurs et de la tête, marche en titubant, laisse échapper ses outils en travaillant, souffre de vertiges, de céphalée, de perte de la mémoire ; depuis 2 mois il présente des lésions de glossite tertiaire, avec crevasses profondes, fissures et placards leucoplasiques. Après quatre séries de 15 piqûres de 2 centigrammes de benzoate de mercure, l'état cérébral est remarquablement amélioré; la langue, qu'on badigeonnait chaque jour avec une solution de bichromate de potasse au 1/50e, ne présente plus ni crevasses, ni fissures, mais seulement quelques traînées opalines franchement leucoplasiques.

Un homme de 40 ans, syphilitique depuis 6 ans, a présenté depuis ce moment des poussées pour ainsi dire constantes de plaques muqueuses. Soumis au traitement par les piqûres de benzoate, au cours d'une de ces poussées, il voit ses plaques muqueuses, habituellement tenaces et rebelles, disparaître en quelques jours, mais laisser derrière elles, à la face interne des deux commissures labiales, une plaque de leucoplasie sur laquelle le traitement spécifique n'exerce plus aucune influence.

2° Il y a des leucoplasies qui apparaissent à la période tertiaire de la vérole chez des sujets qui ont eu des accidents syphilitiques manifestes plus ou moins anciens dans la bouche, mais qui n'en présentent plus. Ce groupe, avec le suivant, représente la leucoplasie vraie, dite non syphilitique par les auteurs, le « psoriasis buccal arthritique » (Bazin, Debove et Mauriac), que nous dénommons « leucoplasie parasyphilitique ».

3° Il y a des leucoplasies qui surviennent chez des sujets jusque-là indemnes ou plutôt se croyant indemnes de syphilis, et qui n'en sont pas moins des leucoplasies parasyphilitiques.

Ici, la syphilis se cache; elle est ignorée du sujet, soit parce qu'elle a passé *inaperçue*, soit parce qu'elle est d'origine *conceptionnelle*, soit parce qu'elle est *héréditaire*.

Nous n'en voulons donner pour preuves que trois observations absolument typiques :

La première est un cas de syphilis ignorée. Celle-ci est fréquente, même parmi les médecins. Nous en connaissons un, atteint depuis longtemps de leucoplasie linguale, qui a toujours nié, de très bonne foi, la syphilis; or, ce médecin vient d'être atteint d'une paralysie du moteur oculaire commun, dont il a rapidement guéri par le traitement spécifique !

Dans la seconde observation, que nous devons à l'obligeance du professeur Landouzy, il s'agit d'une femme de 43 ans qui, *mariée à un syphilitique*, n'a *jamais eu d'accidents*, mais présente actuellement de la leucoplasie linguale (syphilis conceptionnelle).

La troisième observation, recueillie par l'un de nous dans sa clientèle, est tout aussi démonstrative : un homme de 66 ans, atteint de leucoplasie linguale avec fissures et bourgeons épithéliomateux, a eu la syphilis à 18 ans; *son fils*, actuellement âgé de 41 ans, et qui *n'a pas contracté la syphilis*, présente, depuis une quinzaine d'années, de la leucoplasie linguale, développée sur une langue fissurique depuis la première enfance. Voilà donc une observation de *leucoplasie parasyphilitique héréditaire*.

Ce qui nous confirme encore dans notre opinion sur la nature parasyphilitique de la leucoplasie, c'est que, ainsi que le fait s'observe parfois dans le tabes[1], le traitement spécifique, administré dès le début, peut avoir une influence curative manifeste.

Mais, si la syphilis se rencontre à l'origine de la leucoplasie, est-ce à dire qu'elle suffit, à elle seule, à en provoquer l'apparition ? Se borne-t-elle à créer une prédisposition ou joue-t-elle le rôle de cause déterminante ?

D'une façon générale, les auteurs qui refusent à la syphilis

1. V. E. Gaucher, Ataxie locomotrice syphilitique guérie par le traitement spécifique (*Soc. de dermatologie*, juillet 1890),

l'influence que nous lui accordons, invoquent l'action de toutes les causes d'irritations prolongées de la muqueuse, et placent au premier rang des causes déterminantes et occasionnelles les excès de tabac, l'abus des liqueurs fortes, les traumatismes créés par le voisinage d'une dent cariée ou d'un appareil prothétique. Mais, reconnaissant que ces diverses causes ne créent pas toujours la leucoplasie, ils admettent la nécessité d'une prédisposition individuelle et se voient obligés de faire appel à la notion assez vague de l'arthritisme; à peine font-ils mention de l'influence possible de la syphilis, mais en prenant soin de bien faire remarquer qu'il n'y a entre la syphilis et la leucoplasie que des rapports fortuits et nullement une corrélation de cause à effet.

Or, sans refuser à ces diverses causes occasionnelles (tabac, alcool, irritations quelconques) une part importante dans la détermination de la leucoplasie buccale, nous pensons qu'il convient de limiter dans des termes précis leur influence.

En effet, la leucoplasie peut apparaître en dehors de toutes ces circonstances étiologiques; c'est ainsi que chez certaines femmes, au-dessus de tout soupçon d'alcoolisme ou de tabagisme, on peut constater l'existence de la leucoplasie, et cela avec un parfait état de la dentition; dans ces cas, comme dans l'observation du professeur Landouzy que nous avons signalée plus haut, la syphilis est seule en cause.

De ces considérations, il résulte que la syphilis représente plus qu'une simple cause prédisposante, puisque par sa seule influence elle peut présider à l'apparition de la leucoplasie.

Cependant, il est incontestable que la leucoplasie est bien plus fréquente dans le sexe masculin et en particulier chez les syphilitiques qui fument que chez ceux qui ne fument pas, chez les syphilitiques qui boivent que chez ceux qui ne boivent pas.

Si bien que le rôle des causes dites occasionnelles ou déterminantes de la leucoplasie, c'est-à-dire de toutes les causes d'irritations prolongées et habituelles de la muqueuse buccale, nous apparaît comme tout à fait accessoire et secondaire.

Pour nous, un fumeur endurci, buveur de liqueurs fortes, n'aura de la leucoplasie que s'il est syphilitique; au contraire, un syphilitique sobre et non fumeur pourra être atteint de leucoplasie, tout en étant moins exposé qu'un syphilitique fumeur ou buveur.

En résumé, les rapports de la leucoplasie et de la syphilis nous paraissent beaucoup plus étroits qu'on n'a coutume de le croire. Pour nous, la syphilis joue le rôle principal dans l'étiologie de la leucoplasie buccale; non seulement, elle agit à titre de cause prédisposante, favorisée dans ses effets par l'influence incontestable de toutes les irritations de la muqueuse jouant l'office de causes adjuvantes et occasionnelles ; — bien plus, elle peut suffire, à elle seule et jouer le rôle de cause déterminante. Mais, si les rapports étiologiques de la syphilis et de la leucoplasie sont à ce point intimes, il n'en est pas moins vrai que la leucoplasie ne saurait être considérée comme une affection de nature syphilitique, et qu'il convient de la distinguer des accidents tertiaires proprement dits de la syphilis bucco-linguale.

La leucoplasie, en un mot, est une maladie *parasyphilitique*, c'est-à-dire une affection d'*origine* syphilitique, constituée par une lésion dont la *nature* n'est pas syphilitique.

III. — CONCLUSIONS : NATURE ET TRAITEMENT DE LA LEUCOPLASIE

L'étude anatomo-pathologique de la leucoplasie buccale nous a conduits à cette conclusion : toute plaque de leucoplasie, de par sa structure même, constitue une *prédisposition à l'épithélioma* et, par conséquent, doit être, en pratique, tenue pour suspecte.

L'étude étiologique nous a amenés à considérer que toute leucoplasie était d'*origine* syphilitique, sans être toutefois de *nature* syphilitique et rentrait dans le groupe des affections *parasyphilitiques*.

Nous pourrions nous en tenir à ces conclusions, qui sont suffisantes au point de vue pratique et posent nettement les indications thérapeutiques primordiales.

Cependant, il nous paraît nécessaire de chercher dans le groupement de ces deux ordres de faits les éléments d'une conception synthétique sur la nature véritable de la leucoplasie buccale.

Liée à la syphilis par des rapports étiologiques étroits, la leucoplasie n'est cependant pas un accident proprement dit de la syphilis, c'est-à-dire une lésion de nature syphilitique; d'autre part, aboutissant fréquemment à l'épithélioma, elle porte en elle, dès son stade initial, ainsi que nous l'a enseigné l'histologie, une prédisposition remarquable à l'épithéliomatose, et cependant elle n'est pas de nature épithéliomateuse.

Qu'est-ce donc que cette affection dont l'origine est syphilitique, dont la structure propre n'est ni syphilitique, ni épithéliomateuse, et dont la terminaison est fréquemment un épithélioma ? Quel est le double lien qui unit le papillome corné qui est essentiellement la leucoplasie, d'une part à la vérole et d'autre part au cancer ?

Il est évident que nous ne pouvons fournir, pour la solution de cette double question, que des explications incomplètes. Il est inutile, d'ailleurs, de chercher à approfondir le pourquoi des faits ; nous devons nous borner à les enregistrer en constatant simplement les étapes successives de leur évolution.

Au surplus, il n'y a rien de surprenant à voir la syphilis présider à la formation d'un papillome et rien d'étonnant à voir ce papillome dégénérer facilement en épithélioma.

La syphilis ne fait-elle pas volontiers des papillomes cutanés et muqueux et les papillomes les plus simples en apparence, les verrues des vieillards, par exemple, ne se terminent-ils pas bien souvent par un cancroïde?

Que si le papillome corné, qui constitue, histologiquement parlant, la plaque de leucoplasie, ne porte pas, en quelque sorte, la signature anatomique de la vérole, est-ce

une raison pour nier l'influence étiologique de celle-ci? Ne voit-on pas, à côté des myélites de *nature* syphilitique, le tabes d'*origine* syphilitique?

Que si ce papillome corné se transforme plus fréquemment en cancer que les autres papillomes, syphilitiques ou non, de la muqueuse buccale, soumis aux mêmes traumatismes, aux mêmes irritations, est-ce une raison pour le considérer comme une lésion de nature épithéliomateuse d'emblée, alors qu'aucun argument histologique probant n'autorise cette opinion et que les modifications de la couche épithéliale qui lui sont particulières suffisent à expliquer la prédisposition de la lésion à l'épithéliomatose par une transformation évolutive naturelle qui, avec une fréquence variable, est commune à tous les papillomes?

Quoi qu'il en soit de ces réflexions, nous ferons remarquer que notre conception s'appuie à la fois sur la clinique et sur l'histologie pathologique et que nous avons surtout cherché à montrer comment il fallait comprendre les rapports qui unissent la leucoplasie d'une part à la syphilis et d'autre part au cancer.

Pour nous, en dernière analyse, la leucoplasie n'est ni une lésion de nature syphilitique ni une lésion de nature épithéliomateuse; mais elle représente, entre la syphilis et l'épithélioma, un véritable trait d'union; et l'enchaînement de faits peut être résumé de la façon suivante : la syphilis désigne la muqueuse buccale pour la leucoplasie; la leucoplasie apparaît d'autant plus facilement que cette muqueuse est soumise à des causes d'irritations incessantes, parmi lesquelles le tabac, l'alcool, la carie dentaire, les appareils prothétiques occupent le premier rang; une fois constituée, la leucoplasie crée une menace de cancer et cette menace est d'autant plus imminente que ces mêmes causes d'irritations continuent de s'exercer.

Si bien que deux déductions pratiques s'imposent, qui vont former la base du traitement en dictant les indications thérapeutiques primordiales :

1° Prévenir, dans la mesure du possible, chez les syphilitiques, l'apparition de la leucoplasie buccale;

2° Soigner rigoureusement la plaque de leucoplasie dès qu'elle est constituée.

TRAITEMENT.

1° *Prévenir, dans la mesure du possible, chez les syphilitiques, la leucoplasie.* — Évidemment, quelle que soit sa docilité, le malade ne pourra pas toujours se soustraire à la possibilité du développement de la leucoplasie. Cependant, il aura tout intérêt à se soumettre à une hygiène prophylactique spéciale, toujours utile, sinon nécessaire, chez un syphilitique. Il devra s'abstenir de fumer, ou tout au moins fumer le moins possible en se servant d'un porte-cigarettes très long. Il ne devra jamais faire usage de boissons fortes ni surtout de liqueurs. Il évitera, en un mot, toutes les causes d'irritations de la muqueuse buccale; il entretiendra soigneusement sa dentition et veillera au parfait état des appareils prothétiques qui pourraient lui être nécessaires. Des lavages de la bouche, après les repas, avec des solutions alcalines de préférence, seront indispensables.

2° *Soigner rigoureusement la leucoplasie dès qu'elle est constituée.* — Lorsque la leucoplasie est constituée, elle impose la nécessité d'un traitement rigoureux. De tout ce que nous avons dit dans les chapitres précédents il découle, en effet, que la leucoplasie la plus simple en apparence peut être déjà en voie d'évolution épithéliomateuse et que, d'autre part, toute plaque de leucoplasie peut être le prélude d'un épithélioma qui n'existe pas encore, mais qui apparaîtra tôt ou tard. Ce serait donc une erreur, à la fois pronostique et thérapeutique, d'abandonner cette lésion à son sort naturel, et de la considérer comme une affection insignifiante. Beaucoup de médecins ont cette tendance regrettable; pour eux, leucoplasie et plaques des fumeurs sont deux termes synonymes auxquels ils accordent une signification tout à fait rassurante et qui ne comportent que l'indication d'avoir à cesser, plus ou moins complètement d'ailleurs, l'usage du tabac. Il convient de réagir contre cette pratique fâcheuse

qui peut comporter des conséquences désastreuses. Toute plaque de leucoplasie doit être rigoureusement soignée et le médecin doit chercher à en obtenir non seulement l'atténuation mais la disparition radicale.

Pour atteindre ce résultat, il dispose de plusieurs moyens qui peuvent se ranger sous trois chefs : les moyens hygiéniques, la médication interne, la médication locale.

1° *Les moyens hygiéniques* consistent dans l'application des prescriptions hygiéniques précédentes, sévèrement imposées. Il ne suffit plus de dire plus ou moins mollement au malade, atteint maintenant de leucoplasie. « Ne fumez plus ! » il faut exiger formellement de lui qu'il cesse *complètement* de fumer, en lui représentant les dangers auxquels il s'expose s'il continue. Il faut exiger qu'il supprime radicalement les boissons alcooliques et les aliments excitants; qu'il veille soigneusement au parfait état de sa dentition, qu'il se brosse les dents et se lave la bouche après chaque repas, en se servant de solutions alcalines et particulièrement d'eau de Vichy.

Mais, si ces règles d'hygiène locale sont indispensables, elles sont loin de constituer l'unique thérapeutique à instituer; elles ne représentent que des moyens adjuvants d'une thérapeutique vraiment curative.

2° *La médication interne* n'a, le plus souvent, qu'une efficacité problématique ; il est rare, en effet, qu'elle puisse être appliquée dès le début des accidents, car le malade ne vient, en général, consulter que lorsque la lésion a pris un aspect inquiétant.

Quoi qu'il en soit, on se trouvera bien d'essayer dans tous les cas le traitement spécifique et cela pour deux raisons ; d'abord parce qu'il est parfois difficile de faire le diagnostic entre la leucoplasie vraie *parasyphilitique* et certaines lésions de *nature syphilitique* et d'*aspect leucoplasique;* ensuite, parce que la leucoplasie parasyphilitique, à la condition qu'elle soit prise dès le début, peut elle-même être considérablement améliorée, sinon guérie par le traitement. En raison de la tendance de la lésion à dégénérer en épithélioma, on devra proscrire l'emploi de l'iodure de potassium, qui est

très dangereux dans le cancer et n'administrer que le mercure, de préférence sous la forme d'injections sous-cutanées de benzoate d'hydrargyre; par ce moyen on obtiendra, sinon des guérisons complètes, au moins de grandes améliorations, ainsi que nous en possédons quelques observations. Mais il faut reconnaître que ces guérisons constituent des exceptions; et nous nous rallions entièrement, sur ce point, à l'opinion de Besnier et Doyon : « Il en est, disent-ils, des leucokératoses, *chez les syphilitiques*. absolument comme des ataxies; ce sera la minorité, la très faible minorité qui bénéficiera du traitement. » Nous ajouterons que, très souvent, le traitement modifiera l'aspect des lésions, en guérissant les accidents de nature syphilitique associés à la leucoplasie.

3° *La médication locale* restera donc toujours le véritable procédé de traitement curatif de la leucoplasie.

On peut admettre, d'une façon générale, qu'elle varie suivant la forme des lésions, suivant que la leucoplasie est simple ou déjà en voie d'évolution cancéreuse. Mais l'histologie nous a montré qu'il ne fallait pas accorder trop de crédit à l'aspect macroscopique de la plaque leucoplasique et qu'il fallait considérer la plus simple comme suspecte. Est-ce à dire cependant, comme tendent à le conseiller les recherches récentes et particulièrement celles de Le Dentu et de Perrin, qu'il soit nécessaire de pratiquer toujours la destruction ou l'ablation chirurgicale des plaques de leucoplasie ? Nous ne le pensons pas, et notre pratique personnelle nous a fait adopter les règles suivantes :

a) Lorsque la leucoplasie se réduit à *une* plaque ou à *des* plaques macroscopiquement lisses, non fissurées, non papillomateuses, nous prescrivons des attouchements quotidiens avec une solution aqueuse de bichromate de potasse au 1/50e, suivant la méthode de Watraszewski (de Varsovie).

Nous préférons ce topique à tous les autres parce qu'il nous a toujours donné d'excellents résultats.

Ce topique doit être appliqué avec précaution, car il convient, tout en *traitant* la leucoplasie, de ne pas l'*irriter*.

Chaque jour, deux fois par jour même, la plaque est *badigeonnée*, *sans frictions*, avec un pinceau ou un tampon

d'ouate hydrophile imbibé de la solution précédente; le malade reste ensuite quelques instants la tête penchée en avant et la bouche ouverte, de manière à maintenir un contact suffisamment prolongé et à permettre à la salive de s'écouler sans être exposé à l'avaler; il se rince ensuite plusieurs fois la bouche avec de l'eau tiède.

Ce traitement, appliqué régulièrement, peut amener la guérison radicale de la leucoplasie en un temps qui varie suivant l'ancienneté et la profondeur des lésions. Il peut être nécessaire de le poursuivre pendant des mois et même des années. Nous avons soigné un malade qui a guéri après trois ans de ce traitement. Si on prend soin de surveiller étroitement le malade pour s'assurer qu'aucune modification susceptible d'indiquer une évolution maligne ne survient, il n'est nul besoin de le modifier; il suffit de le continuer avec patience.

b) Quand la leucoplasie s'accompagne de saillies papillomateuses appréciables, ce traitement peut encore suffire quelquefois. Mais si les papillomes tardent à s'affaisser ou manifestent une tendance à s'accroître rapidement, et *a fortiori* s'ils saignent et s'ulcèrent, on devra, sans plus attendre, les détruire complètement à l'aide du galvano-cautère; plusieurs séances de cautérisations ignées pourront être nécessaires.

Dans l'intervalle des cautérisations, le malade se rincera fréquemment la bouche, soit avec de l'eau de Vichy, soit avec une solution de chlorate de magnésie au 1/10.

Le chlorate de magnésie, ainsi que l'a montré l'un de nous, est moins irritant et plus efficace que le chlorate de potasse, dans toutes les lésions épithéliales[1].

En même temps que les régions papillomateuses ou franchement cancéreuses seront détruites de cette façon, on continuera sur les autres régions les attouchements au bichromate de potasse.

c) Quand la leucoplasie, sans présenter de papillomes ou de bourgeons épithéliomateux, est fissurée et montre ainsi

1. V. E. Gaucher, *Traité des Maladies de la peau*, t. II, p. 307 et *Soc. franç. de Dermatologie*, 9 novembre 1899.

des signes évidents ou tout au moins suspects de dégénérescence cancéreuse, le bichromate ne suffira pas davantage. Les attouchements avec la solution de bichromate de potasse seront continués sur les régions non fissurées, mais les fissures seront cautérisées au galvano-cautère. Il faudra prescrire également, comme dans le cas précédent, des collutoires à l'eau alcaline ou à la solution de chlorate de magnésie au 1/10.

Tel est le traitement que nous avons coutume d'appliquer aux diverses variétés macroscopiques de la leucoplasie buccale et qui nous a toujours donné les meilleurs résultats.

Mais nous rappelons, et nous insistons à dessein sur ce point, que la leucoplasie est une affection qui doit rester sous la surveillance étroite du médecin, seul juge de sa tendance vers la guérison ou la dégénérescence cancéreuse.

La leucoplasie la plus simple cliniquement peut être déjà un épithélioma qui germe et qui nécessitera dans un avenir plus ou moins proche la cautérisation ignée. Que si la leucoplasie a fait place à un épithélioma complètement ulcéré, avec envahissement ganglionnaire, elle n'existe plus pour le médecin qu'à titre d'étape franchie à l'insu du malade, et rentre dans le domaine de la chirurgie. Or, cette terminaison, toujours à craindre, et malheureusement trop fréquente, pourrait, dans bien des cas, être évitée si le malade ne restait pas indifférent devant ce qu'il appelle une « plaque de fumeur » et si tous les médecins se persuadaient que la leucoplasie est une affection qu'il *faut* soigner dès le début, non seulement par l'abstention du tabac et des aliments ou des boissons irritantes, mais aussi par des topiques modificateurs de l'épithélium et par le traitement mercuriel.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IX

Fig. 1. — Vue d'ensemble sous un grossissement faible.

1. Couche cornée ; — 2. Corps de Malpighi ; — 3. Papilles ; — 4. Chorion ; — 5. Partie profonde du chorion sous-muqueux et couches musculaires superficielles réunies par la cirrhose ; — 6. Muscles ; — 7. Globe épidermique, siégeant dans le corps muqueux ; — 8. Fibres musculaires.

Fig. 2. — 1. Globe épidermique ; le même qui est visible en 7 sur la figure 1, examiné ici sous un fort grossissement ; — 2. Cellules du corps de Malpighi ; — 3. Papille sous-jacente.

Fig. 3. — Papille examinée sous un fort grossissement.

1. Revêtement épithélial ; — 2. Vaisseaux gorgés de sang ; — 3. Infiltration embryonnaire.

Fig. 4. — Fibres musculaires dissociées par la cirrhose, visibles en 8 dans la figure 1, examinées ici sous un fort grossissement.

(Ces 4 figures ont été dessinées d'après une même coupe, colorée au picrocarmin et montée dans la glycérine).

IV

ACTION DES PURGATIFS SUR LA NUTRITION

PAR

M. Henri MOREIGNE

I. — L'emploi fréquent et les nombreuses indications thérapeutiques des purgatifs montrent tout l'intérêt qui s'attache à une étude de leur action sur la nutrition.

Comme ces agents produisent sur l'intestin des effets variables non seulement avec les doses, mais aussi suivant le groupe auquel ils appartiennent, il est logique de supposer que leur action sur la nutrition peut de même présenter certaines différences, qu'une étude méthodique et complète peut seule mettre en relief.

Nos premières recherches ont porté sur un groupe de purgatifs très fréquemment employés, que l'on désigne ordinairement sous le nom de purgatifs dérivatifs ou drastiques et que certains thérapeutes, faisant intervenir l'action de quelques-uns d'entre eux sur la secrétion biliaire, ont divisé en *cholagogues* (aloès, podophyllin, etc.) et *drastiques* proprement dits (jalap, scammonée, etc.).

Nos expériences ont été faites sur nous-même, après avoir mis préalablement l'organisme *en état d'équilibre nutritif*. Nous avons déjà dit, autre part, que ce mode d'expérimentation est celui qui offre le plus de garanties au point de vue des résultats et, par conséquent, des conclusions qui en dérivent. Nous avons suivi, en ce qui concerne le régime

alimentaire et l'expérience elle-même, une marche analogue à celle que nous avons indiquée dans un autre travail paru récemment [1].

Nous avons pris comme purgatif 0 gr. 25 d'aloès associé à 0 gr. 02 de podophyllin. La dose, bien que relativement peu élevée, a cependant été suffisante pour produire un effet purgatif appréciable. — Ces substances, très souvent employées, également à doses laxatives, ne produisent leur action, comme il arrive pour ce groupe de purgatifs, que plusieurs heures après leur administration. C'est pour cette raison que, dans notre expérience, l'effet ne s'est manifesté que dans la deuxième partie de la journée.

II. — Nous avons examiné les urines de 24 heures : celles du jour qui a précédé la purgation et celles du jour de la purgation.

Le tableau ci-joint nous donne les résultats concernant les éléments dosés. — Quant aux caractères physiques de ces urines : volume, dépôt, etc., voici ce que nous avons constaté : Elles sont l'une et l'autre de couleur assez foncée et acides au tournesol. Le volume de l'urine n° 1 est de 870 cent. cubes, celui de l'urine n° 2 est de 800 cent. cubes; on peut donc évaluer à 8 p. 100 environ la diminution de la diurèse. Elles sont claires à l'émission, mais au bout de peu de temps, il se produit un dépôt formé d'urates, plus abondant dans l'urine n° 2 que dans l'urine n° 1, ce qui tient à une plus grande quantité d'acide urique éliminée en valeur absolue, à la diminution de la diurèse et à l'accroissement de l'acidité urinaire.

1. H. Morbigne, Action du salicylate de soude sur la nutrition et, en particulier sur la sécrétion biliaire (*Arch. de méd. expérim.*, mai 1900, et *Soc. de biol.*, mars 1900).

DÉSIGNATION DES ÉLÉMENTS URINAIRES DOSÉS	N° 1 URINE DE 24 H. Jour qui a précédé la purgation.	N° 2 URINE DE 24 H. Jour de la purgation.
Azote total	17gr,930	18gr,674
Azote de l'urée	16gr,314	17gr,053
Urée	34gr,960	36gr,543
Rapport azoturique (p. 100 d'azote total)	90,9	91,3
Soufre total exprimé en SO^3 anhydre	3gr,145	3gr,211
Soufre complètement oxydé (SO^3 des sulfates et phénols-sulfates)	2gr,528	2gr,714
Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3 anhydre	0gr,617	0gr,497
Rapport du soufre complètement oxydé au soufre total exprimé en SO^3 (p. 100 de soufre total)	80,4	84,6
Rapport du soufre total exprimé en SO^3 à l'azote total (p. 100 d'azote total)	17,5	17,1
Rapport du soufre complètement oxydé à l'azote total (p. 100 d'azote total)	14,0	14,5
Rapport du soufre complètement oxydé à l'azote de l'urée (p. 100 d'azote uréique)	15,4	15,9
Acide phosphorique anhydre P^2O^5	2gr,328	2gr,590
Rapport de P^2O^5 à l'azote total (p. 100 d'azote total)	12,9	13,8
Rapport de P^2O^5 à l'azote de l'urée (p. 100 d'azote uréique)	14,2	15,1
Acide urique	0gr,859	0gr,943
Rapport de l'urée à l'acide urique	40,7	38,7
Matières fixes totales	59gr,68	60gr,60
Matières organiques	45gr,75	49gr,12
Matières minérales	13gr,93	11gr,48
Rapport de l'urée aux matières fixes totales (p. 100 de matières fixes)	58,5	60,3
Rapport de l'urée aux matières organiques (p. 100 de matières organiques)	74,2	74,4
Rapport des matières minérales aux matières fixes totales (coefficient de déminéralisation p. 100)	23,3	18,9
Rapport des matières minérales aux matières organiques (p. 100)	30,4	23,3

III. — Si nous examinons tout d'abord les résultats dans leur ensemble, nous remarquons qu'ils marchent tous dans le même sens et que l'action produite sur l'organisme se manifeste très nettement par une *suractivité générale dans les phénomènes de désassimilation* et par une *augmentation des oxydations.*

Cette suractivité dans les échanges intra-organiques se trouve justifiée par l'accroissement subi par l'azote total, l'azote de l'urée, le soufre total, le soufre complètement

oxydé, les matières organiques, l'acide phosphorique et autres éléments que nous allons successivement passer en revue.

IV. — L'*azote total*, qui représente l'ensemble de la désassimilation des matières azotées — et l'*azote de l'urée*, qui est le terme azoté le plus parfait de cette régression et qui doit être considéré plus particulièrement comme la *résultante* des phénomènes d'hydrolyse intra-organiques, ont augmenté en valeur absolue l'un et l'autre (malgré l'action évacuante) d'une façon notable et à peu près dans les mêmes proportions. Nous trouvons dans ce dernier fait la raison pour laquelle le rapport azoturique n'a éprouvé qu'une très légère variation.

Les modifications dont sont l'objet ces deux éléments établissent que la désassimilation azotée a subi une « poussée » ou, si l'on veut, une « accélération dans la vitesse », et que les phénomènes d'hydrolyse qui lui correspondent n'ont pas été modifiés sensiblement dans leur « qualité ».

V. — *Les matières organiques urinaires* augmentent en valeur absolue et on peut dire que la variation produite est parallèle à celle de l'urée et de l'azote total, car le rapport de l'urée aux matières organiques ne paraît pas avoir subi de changement. Ce résultat s'accorde bien avec ce que nous venons de dire.

Contrairement à ce qui a lieu pour les matières organiques, les *matières minérales* éliminées par l'urine diminuent beaucoup en valeur absolue et en valeur relative. En valeur absolue, la diminution est de 17,5 p. 100, chiffre considérable, et le rapport des matières minérales aux matières organiques passe de 30,4 à 23,3.

Diverses raisons nous conduisent à attribuer cette diminution des matières minérales urinaires à l'hypersécrétion intestinale jointe à l'accélération des contractions péristaltiques. Ces deux actions, en effet, font que les substances

sécrétées par l'intestin et les glandes annexes (foie, pancréas...) et puisées dans l'organisme, sont expulsées, en partie tout au moins, avant résorption complète. — D'autre part, on a remarqué que les selles de purgation, en dehors de la plus grande quantité d'eau qu'elles contiennent, sont plus riches en sels de sodium qu'en sels de potassium, contrairement à ce qui a lieu dans les selles normales.

Il semble donc, dans ces conditions, que sous l'influence de la *dérivation* qui a lieu du côté de l'intestin, les matières minérales y soient appelées en plus grande quantité que les matières organiques, un effet inverse se manifestant du côté des reins (exception faite pour les phosphates et les sulfates dont nous avons constaté l'augmentation dans l'urine).

VI. — Nous avons montré, dans la première partie de ce travail, qu'il y avait eu accroissement dans la désassimilation des matières azotées, voyons maintenant quelles sont les indications que nous pouvons retirer de l'examen des éléments sulfurés de l'urine.

Le soufre total, qui pourrait également nous permettre d'apprécier la désassimilation azotée, a subi une augmentation en valeur absolue, comme l'azote total, mais moins accentuée ; le rapport du soufre total (exprimé en SO^3) à l'azote total est, en effet, légèrement diminué ; de 17,5 il tombe à 17,1 ; nous en donnerons l'explication tout à l'heure.

Le soufre complètement oxydé (SO^3 des sulfates et phénols-sulfates), qui est, en somme, le *véritable facteur des oxydations*, est très nettement augmenté en valeur absolue ainsi que par rapport au soufre total et à l'azote total. En valeur absolue, l'augmentation est de 7 p. 100; le rapport de SO^3 au soufre total (exprimé en SO^3) qui est de 80,4 dans l'urine n° 1, devient égal à 84,6 dans l'urine n° 2, et le rapport de SO^3 à l'azote total, contrairement à ce qui a lieu pour le rapport du soufre total à l'azote total, passe de 15,4 à 15,9.

Ce triple accroissement du soufre complètement oxydé nous autorise à affirmer qu'il y a *augmentation dans l'intensité des oxydations intra-organiques.*

En ce qui concerne la diminution du soufre total par rapport à l'azote total, nous ne pouvons l'expliquer qu'en faisant intervenir l'action évacuante produite par le purgatif sur l'intestin. Cette action a évidemment pour effet de diminuer la quantité de soufre biliaire résorbée et même de diminuer les sulfates provenant de l'alimentation (toujours en très petite quantité d'ailleurs); d'autre part, le régime alimentaire, rigoureusement suivi, nous met également à l'abri d'une erreur que l'on serait tenté d'attribuer à une plus faible absorption de principes sulfurés par l'alimentation. — Toutes ces considérations sont bien faites pour nous permettre d'affirmer une fois de plus qu'il y a augmentation des oxydations.

Nous ne voulons pas laisser supposer, d'autre part, que la faible diminution dans la quantité de soufre biliaire résorbée (on sait que ce soufre est très difficilement oxydable dans l'économie) soit la seule cause qui fasse décroître le soufre incomplètement oxydé urinaire; l'augmentation en valeur *absolue et relative* du soufre complètement oxydé suffit à nous démontrer que si cette raison existe dans une certaine limite, elle n'est pas suffisante et qu'il est nécessaire de faire intervenir, en outre, une action spéciale due à la désintégration plus active des matériaux sulfurés et azotés de l'organisme (matières protéiques) et à la suractivité des phénomènes oxydants proprement dits.

Nota. — Nous ne pouvons pas chercher à établir ici, comme nous l'avons fait pour le salicylate de soude [1], qu'il s'est produit une hypersécrétion biliaire sous l'influence de l'aloès et du podophyllin composant notre purgatif, bien que ces deux corps soient considérés par les auteurs comme de véritables cholagogues; cela tient à l'action spéciale exer-

1. H. Moreigne, *loc. cit.*

cée sur la nutrition, mais aussi et surtout à l'action évacuante qui chasse hors de l'intestin une partie des matériaux biliaires et les empêche de la sorte de rentrer dans la circulation et de participer finalement à la formation de certains éléments urinaires. Dans le cas particulier concernant les purgatifs, nous sommes donc obligés de nous en rapporter, ainsi qu'on l'a fait jusqu'ici, aux expériences faites sur des animaux porteurs d'une fistule biliaire.

VII. — *L'acide phosphorique* augmente en valeur absolue de plus de 11 p. 100, et son rapport à l'azote total, qui est de 12,9 dans l'urine n° 1, devient 13,8 dans l'urine n° 2. Le rapport de l'acide phosphorique à l'azote de l'urée augmente dans les mêmes proportions, ce qui n'a rien que de très naturel, puisque les variations de l'azote total et de l'azote de l'urée sont sensiblement parallèles.

Pour des raisons analogues à celles invoquées pour les sulfates et le soufre total, on ne peut craindre une absorption plus grande de phosphates par l'intestin, ni présumer un apport en excès de phosphates alimentaires, puisqu'il y a effet purgatif et que le sujet est soumis à un régime uniforme.

Nous devons donc conclure, de cette double augmentation en valeur absolue et relative, à une *suractivité des échanges dans les principes riches en phosphore*.

VIII. — *L'acide urique* a subi, comme l'acide phosphorique, une augmentation en valeur absolue qui atteint 10 p. 100 environ; il augmente également par rapport à l'urée et à l'azote total.

Le purgatif a donc joué ici le rôle d'*éliminateur d'acide urique*.

Comme l'acide urique provient principalement de la destruction des matières nucléiniques ou nucléoalbumines, on peut admettre que ces matières sont l'objet, de même que les autres matières azotées de l'organisme et même plus qu'elles (puisque l'acide urique augmente proportionnellement plus que l'azote total), d'une désassimilation active.

D'autre part, comme les nucléines sont riches en phosphore, ne serions-nous pas fondé, en la circonstance, à rapporter à la même origine l'augmentation de ces deux éléments?

IX. — Il a été nettement démontré dans l'étude que nous venons de faire, qu'il se produisait une *suractivité générale* dans la désassimilation. Cet accroissement se traduirait nécessairement par *l'amaigrissement* de l'organisme, si l'action purgative devait se prolonger ou se répéter à des intervalles très rapprochés. Le besoin pour l'organisme de réparer ses pertes fait que l'appétit est augmenté; il en est de même de la soif qui est la conséquence de l'hypersécrétion de l'intestin et des glandes annexes. — Il est bien évident que le besoin de manger et de boire que fait naître la purgation est *la manifestation extérieure* de la lutte de l'organisme contre l'augmentation des pertes.

X. — Mais si le purgatif est ingéré à *dose laxative*, comme dans les cas si fréquents de constipation, où l'on cherche à régulariser la fonction intestinale et à obtenir seulement une selle normale par jour, les effets de la désassimilation disparaissent; il se produit sur tout l'organisme une action utile : Le laxatif, en réveillant les contractions péristaltiques, empêche le bol fécal de séjourner dans l'intestin, expulse au dehors les produits plus ou moins toxiques qui ont pris naissance à la suite de fermentations prolongées ou vicieuses, et dont l'absorption par la muqueuse et ensuite le passage dans la circulation a pour résultat de produire toute une série de malaises bien connus des cliniciens (insomnie, lourdeurs de tête, énervement, etc.) et de déprimer davantage l'organisme déjà inférieur à sa tâche dans la plupart des états où l'on fait appel à ces agents thérapeutiques. Ils apportent, en outre, le concours de leur action sur les oxydations et facilitent l'élimination des déchets organiques.

La plupart des laxatifs, quand ils sont administrés sagement, n'offrent pas, d'ailleurs, les inconvénients que quelques auteurs ont cru devoir leur attribuer, lorsqu'on en fait

un usage prolongé. Il serait facile, s'il était nécessaire, de citer de nombreux exemples où ils ont été employés d'une façon suivie et répétée; nous n'en signalerons que quelques-uns : Ewald[1] rapporte l'histoire de deux sujets qui faisaient de la rhubarbe un usage quotidien, l'un depuis 20 ans, l'autre depuis 30 ans. En ce qui nous concerne, nous mentionnerons les deux cas suivants : Il s'agit, dans un cas, d'une femme de 63 ans qui, depuis 35 ans environ, fait usage de laxatifs tous les 2 ou 3 jours et même tous les jours à certaines époques; l'autre cas nous est fourni par un jeune médecin qui a pris des laxatifs à peu près tous les soirs, pendant 18 mois, à la suite d'une constipation opiniâtre accompagnée de neurasthénie. Chaque sujet a eu soin, afin d'éviter les effets de l'accoutumance, de ne pas employer constamment le même laxatif.

Il n'est peut-être pas inutile de faire remarquer que le laxatif doit toujours être *assez énergique* pour que l'évacuation des matières soit complète, car une simple exsudation provoquée autour des matières sèches facilitera surtout l'absorption des produits toxiques fabriqués dans l'intestin et, par suite, l'auto-intoxication. Ceci revient à dire qu'un laxatif dont l'action est insuffisante est plutôt nuisible.

Ajoutons enfin, et c'est en quelque sorte la conséquence de ce qui précède, que les purgatifs sont d'excellents agents de désinfection intestinale; les expériences de MM. Gilbert et Dominici et bien d'autres le prouvent. Nous avons pu nous-même nous en assurer par nos recherches personnelles.

En dehors des circonstances que nous venons d'énumérer et dans lesquelles l'élimination des produits toxiques accompagnant le bol fécal et le réveil des contractions péristaltiques jouent le grand rôle, on peut citer une série de cas pathologiques où les purgatifs analogues à ceux que nous avons étudiés rendent de réels services, grâce à la dérivation (hypersécrétion) produite sur l'intestin et ses glandes an-

1. Ewald, *Berl. klin. Woch.*, 1897.

nexes et grâce aussi à la propriété qu'ils ont de suractiver les échanges.

C'est ainsi, par exemple, que l'on s'explique les bons effets obtenus dans les néphrites et les auto-intoxications en général, où le rein ne suffit pas à l'élimination des principes toxiques intra-organiques. Ils constituent, dans ces conditions, une sorte de « soupape de sûreté » et on peut, jusqu'à un certain point, comparer leur action à celle de la saignée qui a pour effet, d'après M. A. Robin, d'augmenter les échanges généraux et de favoriser la destruction des déchets organiques.

On comprend également l'action des purgatifs cholagogues dans certaines affections du foie : engorgement, lithiase biliaire, ictère, etc., dans les cas d'épanchements, chez les cardiaques à une certaine période, etc.

CONCLUSIONS

1° L'examen des résultats dans leur ensemble nous montre d'une façon très nette que l'action produite sur l'organisme se traduit par une *suractivité générale dans les phénomènes de désassimilation* et par *l'augmentation des oxydations;*

2° Cette *suractivité dans les échanges* est justifiée par l'accroissement subi par les divers éléments urinaires (azote total, azote de l'urée, soufre total, soufre complètement oxydé, matières fixes, matières organiques, acide phosphorique, etc.), que nous avons successivement passés en revue au cours de ce travail.

3° *Les oxydations intra-organiques augmentent :* La triple augmentation du soufre complètement oxydé, tant en valeur absolue que par rapport au soufre total et à l'azote total, en est la preuve certaine.

4° *Les matières organiques urinaires augmentent en valeur absolue* et la variation produite est sensiblement parallèle à celle de l'urée et de l'azote total; les *rapports* des matières organiques à ces deux éléments ne subissent pas, en effet,

de changement appréciable. Ce résultat s'accorde bien avec les variations de l'azote total et de l'azote de l'urée.

5° La *diminution* que subissent les matières minérales urinaires, contrairement à ce qui se passe pour les matières organiques, doit être attribuée à l'hypersécrétion intestinale qui donne lieu à une élimination plus active des matières minérales du côté de l'intestin.

6° Les matières fixes totales *augmentent* en valeur absolue. La faible augmentation du rapport de l'urée aux matières fixes tient à la diminution des matières minérales.

7° L'*acide phosphorique augmente* notablement en valeur absolue (de 11 p. 100 environ) et aussi par rapport à l'azote total.

8° L'*acide urique augmente* également en valeur absolue (de 10 p. 100).

9° L'acidité des urines *augmente* et la diurèse subit une *diminution* (de 8 p. 100 dans notre expérience). Nous avons dit à quelle cause était due cette variation.

10° Les conclusions qui se dégagent de ce travail relativement à l'action des purgatifs (du groupe étudié) sur la nutrition, jointes à la propriété qu'ils ont d'accélérer les mouvements péristaltiques, de produire de l'hypersécrétion intestinale et, pour quelques-uns, d'augmenter la sécrétion biliaire, nous permettent de donner une explication scientifique, raisonnée, des diverses et nombreuses applications thérapeutiques de ces agents médicamenteux.

Nous nous réservons de compléter prochainement ce travail en apportant d'autres faits d'expérience et en faisant une étude d'ensemble sur l'action des purgatifs sur la nutrition.

V

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SYRINGOMYÉLIE

ET DES AUTRES

AFFECTIONS CAVITAIRES DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

PAR

Par MM. Cl. PHILIPPE et J. OBERTHUR.

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES
DE LA SALPÊTRIÈRE)

(PLANCHE X)

La nature de la syringomyélie, ses limites et sa place en pathologie nerveuse, sont loin d'être nettement définies à l'heure actuelle, malgré les travaux accumulés depuis que Simon, en 1875, proposa d'appliquer le vieux terme d'Ollivier d'Angers aux *cavités pathologiques* de la moelle épinière développées chez l'adulte en dehors du canal central, pendant qu'il réservait celui d'*hydromyélie* à la dilatation congénitale de ce même canal. Depuis quelques années, on peut le dire, le problème a changé de face; les auteurs ne discutent plus tant sur la nature gliomateuse ou myélitique de la syringomyélie. On se demande plutôt si c'est bien là une maladie autonome, possédant ses lésions propres et sa symptomatologie indépendante. Ne serait-ce pas un syndrome anatomo-clinique, développé à la faveur d'une réaction particulière, peut-être individuelle, de la névroglie de la substance grise, au cours de n'importe quelle affection de

la moelle? A cette doctrine nouvelle se rattache très nettement le professeur Brissaud[1] : « La syringomyélie, écrit-il, est une complication de lésions préexistantes; elle peut s'observer dans toutes les affections chroniques de la moelle... » Et plus loin : « J'ai essayé de mettre en relief la non-spécificité anatomo-pathologique de cette dernière; je vous ai présenté la syringomyélie comme un procédé de réaction, — probablement irritatif, — de la névroglie survenant sous l'influence de causes multiples. »

Quelles ont été les étapes de la nouvelle doctrine, d'après laquelle il y aurait non pas *une*, mais *des syringomyélies?* Nous les allons exposer en résumant aussi brièvement que possible les principaux travaux qui leur ont donné successivement naissance. Mais, pour faire mieux comprendre ces travaux, nous croyons utile de rappeler en quelques mots les deux théories qui, jusqu'à ces dernières années, se partageaient la majorité des suffrages : nous voulons parler de la théorie *gliomateuse* et de la théorie *myélitique*. Nous ne citerons que pour mémoire la toute première formule pathogénique, dite formule hydromyélique, soutenue, après la découverte de Stilling, par Virchow[2], Schüppel[3], Leyden[4] et Strümpell[5]; nous en ferons autant pour l'hypothèse de la stase, de Langhans[6] et de Kronthal[7] (*Stauungsprocess*).

La théorie gliomateuse, soutenue en premier lieu par Grimm[8], fut exposée nettement par Simon[9] et par Westphal[10] à la même époque. Ces auteurs observèrent des cas dans lesquels une masse névroglique, développée autour mais en dehors du canal central, arrivait à se creuser de vacuoles et de cavités à une certaine époque de son évolution. Accep-

1. Brissaud, *Leçons sur les Maladies nerveuses* (Salpêtrière. Paris, 1895).
2. Virchow, Die Betheiligung des Rückenmarkes an der Spina bifida und Hydromyelia (*Virch. Archiv*, 1863).
3. Schüppel, Ueber Hydromyelus (*Archiv f. Heilkunde*, Bd. V. 1865).
4. Leyden, Hydromyelus und Syringomyelia (*Virch. Arch.*, Bd. LXVIII, 1876).
5. Strümpell, Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks (*Arch. f. Psych.*, 1880).
6. Langhans, *Virch. Arch.*, Bd. LXIV et LXV.
7. Kronthal, *Neurolog. Centralblatt*, 1883.
8. Grimm, *Virch. Arch.*, Bd. XLXIII, 1869.
9. Simon, *Archiv f. Psych.*, Bd. V, 1875.
10. Westphal, *Archiv f. Psych.*, 1875.

tant les idées de Virchow sur la classification des tumeurs, Simon et Westphal n'hésitèrent pas à considérer ces masses, à la fois fibrillaires et cellulaires, comme un véritable néoplasme névroglique ou *gliome* (glio-sarcome, myxo-gliome, gliome télangiectasique). Plus tard, Schultze[1] devait y ajouter la syringomyélie *glieuse*, dans laquelle le néoplasme est surtout constitué par des fibrilles névrogliques; d'ailleurs, cet auteur ne mettait pas de barrière bien forte entre les deux processus, puisque, disait-il, la gliose est au gliome « ce que sont les collines comparées aux montagnes ».

En France se développait une tout autre formule. Dès 1869-70, Hallopeau[2], étudiant un cas personnel, reprenait les observations anciennes d'Ollivier d'Angers, de Nonat, de Schüppel, de Duchenne; puis, rappelant les idées émises par Rokitansky en 1857 sur les cavités post-inflammatoires de la moelle, il concluait que ces cavités ne pouvaient être expliquées ni par l'hypothèse de l'hématomyélie (Nonat), ni par celle de l'hydromyélie (Virchow, Schüppel) alors dans son plein développement. Hallopeau voyait là « une myélite interstitielle diffuse... dans laquelle les lésions portent principalement sur l'épendyme et sur le tissu connectif des commissures. Elle est anatomiquement constituée par la présence au centre de la moelle d'une masse de tissu réticulé, riche en éléments nucléaires, offrant dans sa structure une grande analogie avec la névroglie dont elle est manifestement dérivée... Le tissu morbide subit diverses transformations : tantôt il s'indure..., tantôt ses éléments s'atrophient et se détruisent en partie; la moelle se creuse de cavités...; le canal épendymaire subsiste quelquefois au milieu du tissu de nouvelle formation; d'autres fois il disparaît complètement; les éléments de l'épendyme peuvent se multiplier et constituer des amas cellulaires plus ou moins considérables. »

Cette formule myélitique fut surtout développée, ces der-

1. SCHULTZE, Beitrag zur Lehre der centralen Gliose (*Virch. Archiv.*, 1885).
2. HALLOPEAU, Contribution à l'étude de la sclérose péri-épendymaire (*Gazette médicale de Paris*, 1870).

nières années, par Joffroy et Achard[1] qui, avec plusieurs observations, insistèrent sur la localisation initiale du processus dans la substance grise péri-épendymaire autour des gros vaisseaux. Ils eurent le mérite de bien mettre en évidence les lésions vasculaires et périvasculaires, trop négligées jusqu'alors. Puis, étudiant minutieusement l'histogénèse des portions périphériques de la lésion, ces auteurs arrivèrent à conclure que la masse névroglique dense, entourant la cavité syringomyélique, offre tous les caractères d'un processus de cicatrisation consécutif à une maladie inflammatoire.

Malgré leurs différences fondamentales, ces deux formules, celle de Simon et Westphal d'une part, celle de Hallopeau, Joffroy et Achard d'autre part, s'accordaient nettement sur le fait suivant : la lésion syringomyélique se développe *en dehors du canal central*, en pleine substance nerveuse; *elle n'a rien de commun avec l'hydromyélie.*

C'est contre cette dernière conclusion que s'élevèrent plusieurs des travaux récents auxquels nous faisions allusion au début de notre mémoire. Déjà Leyden[2] avait observé deux cas d'hydromyélie congénitale dans lesquels existaient des lésions cavitaires de la substance grise voisine, avec masses névrogliques dont la topographie, la structure et l'évolution rappelaient singulièrement, aux yeux de l'auteur, celles de la syringomyélie; aussi Leyden avait-il conclu à *l'association de l'hydromyélie et de la syringomyélie*, et même à l'origine hydromyélique de cette dernière : c'était reprendre la théorie qu'il avait soutenue, au début, avec Virchow.

Cette doctrine, ainsi rajeunie, ne fit que se développer les années suivantes, grâce aux observations de Kupfer-

1. Joffroy, Diagnostic et nature de la syringomyélie (*Soc. méd. des Hôpitaux*, 1889); — Joffroy et Achard, De la myélite cavitaire (*Arch. de Physiologie*, 1887); — Syringomyélie et maladie de Morvan (*Soc. méd. des Hôpitaux*, 1890); — Un cas de maladie de Morvan avec autopsie (*Arch. de Méd. expérimentale*, 1890); — Syringomyélie non gliomateuse associée à la maladie de Basedow (*Arch. de Méd. expérimentale*, 1891).

2. Leyden, Cité d'après : Die Erkrankungen des Rückenmarks (Leyden u. Goldscheider, *Specielle Pathologie und Therapie*, von Nothnagel, 1897); — Hydromyelus und Syringomyelia (*Virch. Arch.*, 1876).

berger[1], de Turner[2], de Redlich[3], de Gerlach-Wold[4], de Minor[5], de Bullard et Thomas[6]. Tous ces cas tendaient à démontrer que les cavités syringomyéliques vraies peuvent s'accompagner de certaines lésions qui, manifestement, doivent être rattachées au canal central. Ces lésions sont elles-mêmes de types variés. Souvent c'est une fente tapissée, à sa face interne, d'un épithélium cylindrique qui n'est autre que l'épithélium épendymaire; cette fente peut être complètement isolée de la cavité syringomyélique, ou communiquer avec cette dernière par un canal plus ou moins large. D'autres fois, ce sont des amas proliférés de cellules nettement épithéliales et épendymaires, dont les fibrilles semblent se perdre en pleine masse syringomyélique. D'ailleurs, les observations de Gerlach-Wold et de Bullard et Thomas, intitulées syringomyélies, nous montreront, mieux que tout commentaire, de quel fait précis il est question.

Le cas de Gerlach-Wold concerne un malade chez lequel l'affection avait débuté, dès le plus bas âge, par une paralysie spasmodique. Peu à peu, en même temps qu'une hydrocéphalie considérable, s'installent des symptômes syringomyéliques (cyphose, dissociation typique de la sensibilité avec thermo-anesthésie complète). Le patient meurt à 36 ans. A l'autopsie, outre l'hydrocéphalie ventriculaire allant jusqu'au 4e ventricule, on constate une cavité médiane qui occupe toute la hauteur de la moelle; cette cavité, tapissée par un épithélium, sans prolifération névroglique ni altérations vasculaires appréciables, ressemble au canal central très dilaté. L'auteur y voit un cas de syringomyélie con-

1. Kupferberger, Ein unter dem Bilde eines Gehirnstumors verlaufender Fall von Hydrocephalus internus, combinirt mit symptomenloser Siringomyelie (*D. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd. IV).

2. Turner, Syringomyelia with dilatation of the lateral ventricel of the brain (*Transact. pathol. Society London*, 1887-1888).

3. Redlich, Zur patholog. Anat. der Syringomyelie u. Hydromyelie (*Neurol. Centralbl*, 1892); — Zur pathogenese der Syringomyelie (*Wiener medicinisch. Klub.*, 1895).

4. Gerlach-Wold, Ein Fall von congenitaler Syringomyelia, mit intramedullarer Teratombildung (*D. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1894).

5. Minor, Zur Lehre der Syringomyelie (*D. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1892, Bd. III; — *Zeitschr. f. kl. Medicin*, 1898, Bd. XXXIV).

6. Bullard et Thomas, A case of Syringomyelia with unusual symptoms (*American Journal*, 1899).

génitale, avec lésions tératologiques du canal épendymaire; et il part de là pour combattre fortement les théories gliomateuses de la syringomyélie.

L'observation de Bullard et Thomas se rapporte à un enfant chez lequel l'affection débuta vers l'âge de 3 ans, par des symptômes rappelant ceux de l'hydrocéphalie ou d'un néoplasme cérébral (céphalalgie, vomissements; paralysie des muscles droit externe avec nystagmus; amaurose). Quelques mois après, se développe une paraplégie subite avec troubles sphinctériens : les membres supérieurs se paralysent; et, après des périodes d'amélioration et d'aggravation, l'enfant succombe à une maladie fébrile intercurrente. A l'autopsie, outre l'hydrocéphalie ventriculaire, on trouve une dilatation énorme de l'aqueduc de Sylvius, qui se continue avec une cavité médiane tapissée d'épithélium et occupant toute la longueur de la moelle. A la région cervicale, la cavité unique est très grande; plus bas, elle devient double. Sa paroi névroglique est peu épaisse : même en certains points, les bords sont constitués par la substance médullaire taillée à pic. Il existe par places quelques petites cavités anciennes, plus ou moins anfractueuses.

Sans nul doute, de telles observations prêtent le flanc à la critique; et leurs auteurs, pour les attribuer à la syringomyélie compliquée d'altérations du canal central, ont dû être largement influencés par les quelques symptômes de la série syringomyélique qu'avaient présentés les malades. Nous pourrions faire les mêmes réserves pour d'autres observations publiées sous le titre de syringomyélie congénitale. Ainsi, chez un enfant de 5 ans, atteint de spina bifida et qui succomba à une tentative de cure chirurgicale, Dufour[1] constate une dilatation du canal central aux régions bulbaire, cervicale et lombaire, dilatation entourée d'une zone de tissu névroglique fibrillaire assez dense; l'auteur conclut, malgré l'absence de tout symptôme appréciable cliniquement, à l'existence d'une syringomyélie gliomateuse latente, à début intra-utérin.

1. DUFOUR, De l'origine congénitale de certaines Syringomyélies (*Rev. Neurolog.*, 1897).

Nous ne voulons pas examiner ici quelle interprétation il convient de donner à tous ces cas, fort intéressants en eux-mêmes. Constatons simplement qu'ils furent l'origine d'une doctrine nettement opposée à celles de Simon et Westphal, de Hallopeau, Joffroy et Achard : désormais, on admit que l'hydromyélie et la syringomyélie s'associaient très fréquemment. Bien plus, à partir de cette époque, la plupart des auteurs allemands feront jouer à la lésion du canal central de la moelle un rôle de premier ordre dans la pathogénie de la syringomyélie : en conséquence, à côté des formes gliomateuse ou myélitique, nous aurons une nouvelle forme qu'on pourrait appeler *hydromyélique, épendymaire* ou *congénitale*.

Ainsi, Leyden et Goldscheider[1] admettent un vice de développement du canal central comme point de départ d'un grand nombre de syringomyélies. Schlesinger[2], dans sa monographie, Schultze[3] dans son rapport au Congrès de Moscou, Oppenheim[4], acceptent, eux aussi, cette variété nouvelle de syringomyélie, la syringomyélie hydromyélique.

Pouvons-nous rapprocher de l'opinion de ces derniers auteurs la formule soutenue par Hoffmann[5], bien qu'elle s'en éloigne en plus d'un point? Hoffmann incrimine non pas la dilatation du canal central, mais son arrêt de développement au cours de la vie embryonnaire (Entwicklungsanomalie). On sait que le canal épendymaire apparaît d'abord sous forme d'une gouttière avec fente postérieure; cette fente ne tarde pas à se rétrécir pour arriver à une oblitération complète dans les premières semaines de la vie intra-utérine. Dans l'hypothèse d'Hoffmann, ladite occlusion ne s'opérerait pas toujours régulièrement; à la partie postérieure du canal il persisterait une inclusion d'épithélium

1. Leyden et Goldscheider, Die Erkrankungen des Rückenmarkes (*Specielle Pathologie u Therapie*, von Nothnagel, 1897).
2. Schlesinger, *Die Syringomyelie* (Vienne, 1895).
3. Schultze, *Comptes rendus du XIIe Congrès international de Médecine*. Moscou, 1897.
4. Oppenheim, *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. Berlin, 1894.
5. Hoffmann, Zur Lehre von der Syringomyelie (*Deut. Zeitsch. f. Nervenh.*, Bd. III, 1892.

fœtal, sorte de tératome qui, pendant de longues années, pourrait sommeiller; puis, sous l'influence d'une cause provocatrice encore inconnue, l'épithélium enclavé se réveillerait, devenant ainsi le point de départ d'un néoplasme intéressant à la fois l'épithélium épendymaire et la névroglie avoisinante, dont les connexions intimes sont bien connues. Ce serait en somme quelque chose de très analogue aux inclusions kystiques paradentaires décrites par Malassez.

Vint la question des rapports de l'hématomyélie primitive et de la syringomyélie, plus particulièrement étudiée par Minor [1] dans toute une série de travaux. Cette question se posa tout naturellement au fur et à mesure qu'on connaissait mieux l'histologie, l'évolution anatomique, les symptômes, les conséquences éloignées de l'hématomyélie [2].

Déjà on savait que l'hémorrhagie de la moelle a son siège de prédilection dans la substance grise, à la base des cornes postérieures, autour de la région épendymaire (hématomyélie centrale); dans la plupart des cas le foyer s'étend en hauteur, en suivant la substance grise, comme le prouvent les observations anciennes de Gaultier de Claubry [3] et de Cruveilhier [4] (hématomyélie tubaire ou tubulaire de Lévier [5]). Même il peut suivre toute la moelle, comme le démontrent deux cas fort intéressants publiés en 1896 par le professeur Schultze [6]. Il s'agissait là de moelles particulièrement fragiles, disons-le bien, appartenant à des nouveau-nés sur lesquels le traumatisme avait eu une action prolongée. Les deux enfants dont parle Schultze sont venus au monde morts, après un accouchement laborieux (bassins plats et rétrécis; application de forceps; version). Les lésions étaient superposables dans les deux observations : région lombaire

1. Minor, *X° Congrès de Médecine interne*, Berlin, 1890; — *Neurol. Centralbl.*, 1892; — *Arch. f. Psych.*, 1893; — *Neurol. Centralbl.*, 1895; — *Arch. f. Psych.*, 1896; — *Comptes rendus du XII° Congrès international de médecine*. Moscou, 1897; — *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1898.

2. Sur la question des hématomyélies, consulter principalement la thèse du Dr J. Lépine, très riche en documents et en recherches personnelles très intéressantes (Lyon, 1900).

3. Gaultier de Claubry, *Journal général de médecine*, 1808.

4. Cruveilhier, *Anatomie pathologique*, 3° livre, 1828.

5. Lévier, *Thèse* de Berne, 1864.

6. Schultze, *Deut. Zeitsch. f. Nervenh.*, vol. VIII, 1896.

intacte, sauf une stase sanguine considérable; à la région dorsale inférieure l'hémorrhagie apparaissait détruisant la base d'une corne postérieure et s'étendant, à mesure que l'on avançait en hauteur, à la corne postérieure du côté opposé, puis à la base des cornes antérieures, en respectant toutefois la région de l'épendyme. Au niveau du collet du bulbe, la perte de substance causée par l'hémorrhagie se cantonnait à nouveau dans une des cornes postérieures pour donner plus haut une fente latérale partant du milieu du plancher, détruisant les noyaux de l'hypoglosse et du pneumogastrique et s'arrêtant à la racine ascendante du trijumeau.

Minor, étudiant l'histologie de tels foyers hémorrhagiques, eut le mérite d'insister sur leurs lésions tardives. Les petites cavités, fissures et lacunes, y sont fréquentes; même, grâce au processus de désintégration centrale, *de grandes cavités* peuvent apparaître qui se compliquent d'un certain degré de sclérose névroglique.

A ce point de vue, Pitres et Sabrazès[1] ont publié une observation particulièrement intéressante. Un homme de 34 ans, à la suite d'une chute sur les pieds d'une hauteur de 20 mètres, présente une paraplégie incomplète avec symptômes syringomyéliques et troubles sphinctériens. L'autopsie, pratiquée deux ans après, montre « dans la moitié droite de la moelle lombaire une grosse cavité indépendante du canal central, d'aspect syringomyélique, qui s'est substituée à la substance grise et qui empiète sur le domaine des cordons. Son étendue est sensiblement celle d'une pièce de 50 centimes. Sa paroi est constituée par un feutrage inextricable de fibrilles sinueuses enlacées concentriquement, entrecoupées de fins corpuscules nucléaires, fusiformes ou polyédriques; ces fibrilles ne présentent aucune analogie ni avec les réseaux de fibrine fibrillaire, ni avec les fibres conjonctives ou élastiques; elles appartiennent manifestement à la névroglie en raison de leur aspect morphologique, de leurs réactions colorantes et de leurs rapports avec les cel-

1. Pitres et Sabrazès, Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique de l'hématomyélie centrale (*Arch. de méd. expérimentale*, 1898).

lules situées à leurs nœuds d'entre-croisement. Cette ceinture de sclérose névroglique très dense se continue de dedans en dehors avec un tissu plus lâche, ayant même structure névroglique, faiblement coloré en rose par le picrocarmin; ces fibrilles-là, au lieu d'être disposées en faisceaux onduleux, vont s'éparpillant, se disposant en larges mailles aux angles desquelles sont des cellules névrogliques. Aucun épithélium ne revêt la cavité. Sa face interne apparaît simplement hérissée d'un fin chevelu de fibrilles mélangées d'amas jaunes ou brunâtres, de pigment hématique et de cristaux d'hématoïdine. Ces reliquats d'hémorrhagie ancienne parsèment tout le pourtour de la cavité; on les rencontre même assez profondément emprisonnés dans l'épaisseur de la paroi. » Ce fait très remarquable et soigneusement étudié, démontre bien, à l'appui des idées de Minor, qu'un foyer hémorrhagique peut devenir franchement cavitaire et entraîner une sclérose réactionnelle, névroglique, d'intensité variable.

Mentionnons aussi le cas publié par Steffen[1], qui se rapporte à une hématomyélie dans le purpura : le malade survécut pendant plusieurs mois, et l'autopsie montra que le foyer hémorrhagique primitif avait déterminé tout autour de lui une hyperplasie assez considérable de la névroglie; les observations de Spiller[2], de Pearce Bailey et Bolton[3] peuvent également être interprétées dans ce sens. Mais dans tous ces faits, l'hématomyélie n'était pas devenue très cavitaire, sans doute parce que la survie avait été moins longue que dans le cas de Pitres et Sabrazès.

Ce n'est pas tout. Les expérimentateurs arrivèrent à montrer, eux aussi, certaines analogies de siège, de structure et d'évolution entre leurs hématomyélies expérimentales et la syringomyélie humaine. Goldscheider et Flatau[4], pratiquant dans la substance grise de la moelle des injections de liquides variés (solution de bleu de Prusse, sang),

1. Steffen, *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1896.
2. Spiller, *The Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1896.
3. Pearce Bailey and Bolton, *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1898.
4. Goldscheider et Flatau, Ueber Haematomyelie (*Zeitsch. f. klin. Medicin*, 1896).

constatèrent que l'hémorrhagie de la corne postérieure envahissait toute cette corne, puis la région de la commissure grise en arrière du canal central, pour passer finalement dans la corne homologue du côté opposé, suivant ainsi le chemin que parcourt habituellement le processus syringomyélique.

Georges Guillain[1], en faisant des injections aseptiques de substances pulvérulentes dans les cordons postérieurs du chien vivant, put voir très manifestement les granulations s'accumuler autour du canal central, puis dans son intérieur, sans envahir les cordons antéro-latéraux voisins; même, il produisit de véritables cavités situées en pleine substance grise, derrière le canal central, mais dépourvues de toute réaction névroglique appréciable; dans ses expériences, Guillain démontra aussi avec quelle facilité le canal central prend part au processus, en se dilatant souvent à l'extrême, comme atteint d'hydromyélie aiguë secondaire. De même, J. Lépine[2] put déterminer des hématomyélies prédominantes au niveau de la substance grise en employant tous les modes d'expérimentation : injections de sang dans les cordons postérieurs, piqûre de la moelle, commotions médullaires; il insista, lui aussi, sur la participation du canal central qui sert à transporter le sang épanché, contrairement à l'opinion de Goldscheider et Flatau, pour lesquels ledit canal central ne prendrait aucune part au processus hématomyélique.

Ainsi, en pathologie humaine comme en pathologie expérimentale, l'hématomyélie affectionne les régions de la substance grise qui sont plus spécialement envahies par la syringomyélie; elle aussi peut devenir cavitaire et s'accompagner, à la longue, d'un certain degré de sclérose névroglique. De plus ces analogies anatomiques, incontestables, entraînent certaines analogies cliniques que nous pourrons résumer de la sorte : l'hématomyélie, comme l'observation de Pitres et Sabrazès le démontre, est capable de s'accompagner de quelques symptômes appartenant à la série sy-

1. Georges Guillain, La circulation de la lymphe dans la moelle épinière (*Rev. Neurolog.*, déc. 1899).
2. Lépine, *Thèse* de Lyon, 1900.

ringomyélique. Aussi bien ne devons-nous pas être trop surpris de voir Minor, au Congrès de Moscou, attribuer à l'hématomyélie un rôle pathogénique de premier ordre dans l'éclosion de certaines syringomyélies; pour cet auteur, il existerait toute une catégorie de syringomyélies vraies, progressives, *hématomyélogènes*. De même Redlich[1] et Schultze[2], étudiant les hémorrhagies médullaires des nouveau-nés dans les accouchements difficiles, ne sont pas éloignés d'admettre que l'hématomyélie se trouve souvent au début de la gliomatose syringomyélique.

De l'hématomyélie étudiée dans ses rapports avec la syringomyélie rapprochons le traumatisme de la moelle; car, le plus souvent ce traumatisme produit une hémorrhagie. Cependant, il n'en est pas toujours ainsi. Les recherches expérimentales de Schmaus[3] ont appelé l'attention sur une myélite traumatique spéciale, caractérisée par la fragmentation et par la nécrose primitive du cylindre-axe, sans hématomyélie : sorte de désintégration granuleuse et moléculaire, assez analogue à celle signalée par Lockart-Clarcke. De même, certains faits cliniques de Lloyd[4], de Lax et Müller[5] ont démontré que le traumatisme médullaire pouvait produire des lésions autres que des foyers hémorrhagiques.

Mais que deviennent ces altérations spéciales de la moelle d'origine traumatique? Quelle est leur évolution? Y a-t-il, comme la chose est surabondamment démontrée en ce qui concerne l'hématomyélie, formation de cavités et de sclérose névroglique? Autant de questions auxquelles nous ne pouvons répondre, faute de documents précis. Il est donc bien difficile d'évaluer la valeur du rôle pathogénique du traumatisme dans la syringomyélie. Toutefois, quelques auteurs, Oppenheim, Strümpel, pensent que ce rôle est considérable, mais en se basant surtout sur les résultats fournis par les

1. Redlich, *Wiener Medic. Klub.*, 1895.

2. Schultze, *Deutsch. Zeitsch. f. Nervenh.*, Bd. VIII, 1896 et *Berliner klinisch. Wochensch.*, 1897, n° 39.

3. Schmaus, Beiträge zur path. Anat. der Rückenmarkserschütterung (*Virch. Arch.*, Bd. CXXII, 1890).

4. Lloyd, *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1894.

5. Lax et Muller, *Deut. Zeitsch. f. Nervenh.*, 1898, XIII.

statistiques qui démontrent combien le traumatisme est relevé fréquemment dans les antécédents des malades syringomyéliques. Ces faits sont-ils suffisants pour créer une classe à part, comprenant la syringomyélie traumatique? Pareille conclusion est bien difficile à justifier.

Nous mentionnerons également un certain nombre d'observations qui notent des pertes de substance, plus ou moins cavitaires, au cours des myélites aiguës ou subaiguës. D'autres cas se rapportent à des dilatations du canal central ou à des proliférations de ses éléments épithéliaux rencontrées au cours des mêmes affections, dans le tabes ou chez le vieillard. Leurs auteurs ont rattaché ces lésions à la syringomyélie en les considérant comme de la gliose au début[1] qu'aucun symptôme n'aurait encore révélée. Certains sont même allés plus loin. Dana[2] a observé chez un syphilitique de la dissociation de la sensibilité, et à l'autopsie, des hémorrhagies et des foyers de ramollissement, avec prolifération névroglique; il n'hésite pas à rattacher ces lésions à une véritable syringomyélie.

Ainsi, à l'heure actuelle, la syringomyélie glieuse de Simon, Westphal et Schultze, la syringomyélie myélitique de Hallopeau, Joffroy et Achard, ne sont plus seules admises. L'hydromyélie, l'hématomyélie, le traumatisme médullaire, les myélites de toute nature (syphilis, tuberculose, tabes, etc.) sont regardées par bien des auteurs comme capables de provoquer une syringomyélie. C'est la conception soutenue par Schultze au Congrès de Moscou, dans son rapport sur la pathogénie de la syringomyélie, rapport qui peut être considéré comme le dernier travail d'ensemble publié sur la question; Schultze admet une série de facteurs pathogéniques (gliomes, anomalies de développement, traumatisme, hématomyélies, ramollissements, syphilis, etc).

Cette conception est-elle bien exacte? Vraiment toutes ces syringomyélies, d'origine et de nature si diverses, se

1. Voir Redlich, *Zur pathol. Anatomie der Syr. und Hydrom.* (Travail du laboratoire d'Obersteiner, 1892; — et Maixner, Sur les formes atypiques de la syringomyélie (*XII° Congrès international de médecine*, Moscou, 1897).
2. Dana, *The Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1894.

ressemblent-elles au point d'être confondues les unes avec les autres dans le même groupe? Est-il impossible de les différencier au double point de vue clinique et anatomo-pathologique? Tel est le problème nettement posé.

Depuis cinq ans nous avons eu à la Salpêtrière, dans le service de notre maître M. le professeur Raymond, 21 autopsies avec cavités intramédullaires. Ainsi nous avons été amenés à étudier de près toutes ces maladies cavitaires de la moelle, surtout pour les comparer entre elles dans le but de rechercher leurs analogies et leurs dissemblances. Pour le dire dès maintenant, *les analogies* existent, cela est certain, mais elles nous ont paru devoir céder le pas, et de beaucoup, *aux dissemblances*. Aussi bien croyons-nous être dans la bonne voie en cherchant à séparer nettement les unes des autres les diverses cavités de la moelle. Pour cette classification, nous nous appuierons à la fois sur la clinique et sur l'anatomie pathologique.

Le plus grand nombre des cavités intra-médullaires doit aller, sans nul doute, à la syringomyélie, *bien définie* et caractérisée plus complètement que ne pouvait le faire Simon. Pour affirmer une syringomyélie, point ne suffit de constater l'existence d'une cavité intramédullaire, située en dehors du canal central et accompagnée d'une sclérose névroglique plus ou moins dense; en effet, des cavités d'autre nature possèdent ces caractères histologiques, et toutes les cavités syringomyéliques ne les ont pas. En matière de syringomyélie, il faut considérer moins la cavité que la gliose[1] avec sa topographie, sa structure et son évolution si spéciales. L'étude anatomique, pour être complète, doit s'appuyer sur l'examen méthodique des coupes pratiquées aux principaux étages de la moelle. En agissant de la sorte, nous avons pu nous convaincre que le processus syringomyélique possède bien une *spécificité* histologique, nettement caractérisée; il ne peut être confondu avec aucun autre processus quand on prend soin d'en rechercher tous les éléments. Nous avons vu aussi que la syringomyélie, tout en conservant ses

1. Ce terme de gliose est employé ici pour désigner, d'un seul mot, l'hyperplasie névroglique; nous ne voulons lui attacher aucune portée doctrinale.

caractères fondamentaux, évolue suivant deux modalités principales qui méritent vraiment d'être individualisées, comme nous espérons le démontrer plus loin, au double point de vue clinique et anatomo-pathologique, et c'est pourquoi nous étudierons successivement : *la syringomyélie cavitaire*, forme commune, puis *la syringomyélie pachyméningitique*, à propos de laquelle bien des discussions ont été soutenues. A cette dernière forme doivent être rapportés, croyons-nous, la plupart des cas de pachyméningite cervicale hypertrophique.

Quant aux autres maladies cavitaires de la moelle, elles n'ont, le plus souvent, que des analogies assez grossières avec la syringomyélie. Pour nous, l'hydromyélie doit rester une affection spéciale, indépendante de la syringomyélie à tous les points de vue. L'hématomyélie s'accompagne à la longue de sclérose *cicatricielle*, mais jamais de véritable gliose syringomyélique. Les myélites, le tabes, l'involution sénile peuvent provoquer diverses altérations du canal central et de la région périépendymaire, altérations banales, qui n'ont rien de la syringomyélie.

C'est à justifier ces conclusions que seront consacrées les pages suivantes.

I. — LA FORME CAVITAIRE DE LA SYRINGOMYÉLIE

Nous proposons cette dénomination pour tous les cas dans lesquels la syringomyélie a produit des cavités dont les dimensions et la paroi névroglique, plus ou moins dense, les font aisément reconnaître et topographier dès le seul examen macroscopique. Pareilles cavités tiennent à la lenteur du processus morbide : elles correspondent, sur le terrain clinique, à une évolution singulièrement chronique, toute spéciale, de la maladie et de ses symptômes.

C'est la forme commune, la plus anciennement connue. On peut la retrouver, maintenant, dans les premières observations de Kœhlér, d'Andral, de Landau, de Rullier, de Duchenne et de Gull rapportées par Ollivier d'Angers, et par Hallopeau ; même dans celles de Morgagni, de Cruveilhier,

de Portal, de Rachetti réunies par Anna Baümler. Les monographies de Baümler, de Brühl, de Critzmann, de Schlesinger, nous l'ont bien fait connaître en exposant ses nombreux symptômes et en décrivant minutieusement les caractères histologiques des cavités et de leurs parois tels qu'ils avaient été établis à la suite des travaux fondamentaux dont nous avons exposé plus haut les conclusions. Nous n'insisterons guère sur la description, devenue classique, de ces cavités intramédullaires; toutes les variétés sont possibles, qu'il s'agisse des dimensions ou du siège, qu'il s'agisse de l'épaisseur des parois. Signalons toutefois les cavités assez spéciales du bulbe qui se présentent ordinairement sous forme de fentes latérales situées dans la substance grise sensitive postérieure; ces fentes bulbaires, déjà notées dans les premières observations, ont été plus complètement étudiées par Schlesinger [1] au cours de diverses communications : nous-mêmes [2] avons insisté sur leur constance dans la syringomyélie avancée et sur leur grande valeur pour la pathogénie de certaines anesthésies au cours de la maladie qui nous occupe. Notons aussi que les réactions méningées ne sont jamais bien fortes : sans doute, au niveau des premières racines cervicales et du collet du bulbe, on constate souvent un certain degré d'adhérence méningée avec formations fibreuses; de même, le microscope montre sur toute l'étendue de la moelle une leptoméningite incontestable; mais la pachyméningite avec symphyse étendue est exceptionnelle.

Les lésions fines de la gliose ont été bien moins étudiées que les lésions macroscopiques et cavitaires. Et cependant, nous croyons absolument nécessaire de connaître dans leurs moindres détails la constitution et l'évolution des masses névrogliques, notamment leurs relations avec le canal central. Comme nous le disions plus haut, il ne suffit pas d'avoir constaté à l'œil nu et au microscope l'existence d'une cavité même étendue à toute la hauteur de la moelle, pour affirmer le diagnostic anatomique de syringomyélie :

1. Schlesinger, Travail du laboratoire du professeur Obersteiner, 1898.
2. Cl. Philippe et Oberthür, *Revue neurologique*, 1899.

toujours on doit se rappeler que certaines hydromyélies très accusées, des hématomyélites devenues kystiques, même des myélites avec foyers hémorrhagiques ou nécrobiotiques, sont autant de lésions capables d'en imposer pour une syringomyélie. L'étude histologique doit être faite sur des coupes méthodiquement pratiquées aux principaux niveaux du processus morbide, et traitées par toutes les techniques actuellement en usage. C'est ainsi que nous avons examiné nos 8 autopsies personnelles, dont les détails et l'observation clinique trouveront leur place à la fin de ce mémoire, au chapitre des pièces justificatives.

Le début de la gliose se fait toujours en pleine substance grise et dans les zones les plus riches en névroglie fibrillaire (base des cornes postérieures; commissure grise; voisinage du canal central). Cette gliose se présente sous la forme de nodules ou de plaques diffuses (pl. X, fig. 1).

Les nodules sont, avant tout, périvasculaires, apparaissant dans l'atmosphère celluleuse des vaisseaux, sans nul doute à cause des relations intimes qui existent entre les fibrilles ou cellules névrogliques et la tunique externe d'une artériole, par exemple. Les vaisseaux pris en premier lieu, sont ceux situés de chaque côté du canal central, comme l'avaient bien vu Joffroy et Achard; quelquefois aussi, ceux qui occupent le fond de la commissure postérieure.

Ces nodules périvasculaires sont formés par des fibrilles névrogliques et par des noyaux peu abondants. Les fibrilles manifestement hypertrophiées possèdent un diamètre trois ou quatre fois supérieur à la normale; tassées les unes contre les autres, elles se colorent intensivement par les teintures (carmin, fuchsine, éosine). Les noyaux, allongés, pourvus d'un fin réseau chromatique, sont entourés parfois d'une mince couche protoplasmique.

Les plaques s'infiltrent partout, dans la substance grise, aussi dans les faisceaux blancs voisins, dissociant les tubes nerveux. Leurs fibrilles, plus fines, mais ramassées en fascicules denses, forment souvent un réticulum dans lequel se rencontrent des cellules-araignées, parfaitement reconnaissables et assez nombreuses. Malgré quelques analogies, ce

tissu rappelle bien peu la structure du gliome cérébral dont les cellules, très abondantes, variées de forme et de volume, essentiellement métatypiques, constituent des amas semés partout au sein d'un réticulum névroglique fibrillaire peu dense.

Une autre caractéristique des nodules ou des plaques de

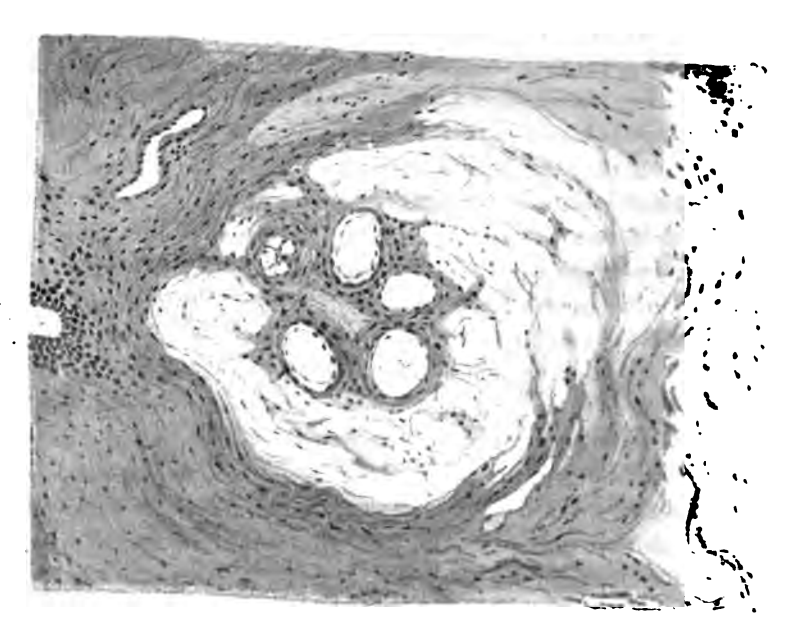


Fig. 1. — Coupe d'une masse glieuse dont la fonte commence nettement autour des gros vaisseaux épendymaires (Joffroy et Achard). La plupart de ces vaisseaux sont encore perméables. A signaler le canal central avec cellules épithéliales proliférées.

la syringomyélie est constituée par la *dégénérescence* très spéciale, qui apparaît à une époque plus ou moins récente du processus (fig. 1 et 2). Déjà A. Gombault[1] a minutieusement décrit cette dégénérescence et son évolution dans un travail publié avec l'un de nous. En des points très variés des masses glieuses, souvent au milieu d'un nodule

1. A. Gombault et Cl. Philippe, Contribution à l'étude des lésions systématisées dans les faisceaux blancs de la moelle épinière (*Arch. de méd. expérimentale*, mai et juillet 1894).

périvasculaire ou au centre d'une plaque, les fibrilles névrogliques paraissent se fondre les unes dans les autres, par suite d'une désintégration nécrotique dont le mécanisme intime est difficile à analyser. Quoi qu'il en soit, ces fibrilles, au lieu de former des éléments distincts ou isolables, arrivent à constituer un bloc uniforme, sans détails structuraux bien nets; ce bloc est coloré avec une remarquable intensité par le carmin et l'éosine. Ce n'est pas tout. Les noyaux perdent leur chromatine, deviennent vésiculeux et transparents, avec une membrane nucléaire plissée et déformée. Les cellules névrogliques, arrondies, sans fibrilles nettes, comme isolées au milieu d'une masse amorphe et granuleuse, présentent un protoplasme d'aspect vitreux. Plus tard tous ces éléments, fibrilles, noyaux et cellules, ne sont plus représentés que par des figures à contours vagues et indistincts : les colorants ne mordent plus. Bientôt apparaissent des fissures puis des lacunes, finalement de petites cavités (fig. 1). Cette dégénérescence nécrotique spéciale des masses syringomyéliques apparaît dans toutes les zones envahies par le processus morbide, autour des vaisseaux, dans la substance grise, à la base des cornes postérieures, près du canal central. Certainement, elle est bien le facteur le plus actif de la formation de la grande cavité syringomyélique.

Que deviennent *les vaisseaux* (Pl. X, fig. 1 et 2)? De ce côté, on constate des types lésionnels variés et une néoformation incontestable. L'un des types lésionnels le plus fréquemment observés peut se décrire comme il suit. Au début, un nodule glieux envahit la tunique externe d'un vaisseau, créant ainsi une périartérite toute spéciale; puis, allant plus profondément, ce nodule gagne la tunique moyenne et l'endartère; dès lors la lumière du vaisseau apparaît cloisonnée par des fibrilles et par des cellules, dont l'origine intime pourrait bien être purement névroglique; mais nous n'avons pu déterminer ce dernier point avec certitude. Quoi qu'il en soit, l'oblitération totale se fait avec beaucoup de lenteur, et pendant longtemps, on peut encore reconnaître dans les mailles qui cloisonnent le calibre du vaisseau des globules rouges et des lymphocytes parfaite-

ment intacts; cela indique au moins une certaine perméabilité relative. En dernière analyse, le vaisseau deviendra un bloc fibreux qui persistera au milieu des lacunes et fentes en pleine voie de formation. Des altérations vasculaires identiques peuvent se rencontrer dans certaines scléroses névrogliques très végétantes, en particulier dans les scléroses cérébrales de l'enfance.

A côté de ce type lésionnel très fréquent, signalons la dégénérescence hyaline des parois vasculaires, la sclérose simple et la formation de thrombus vitreux. Toutes ces lésions sont bien capables de produire çà et là quelques foyers hémorrhagiques ou nécrobiotiques; mais ces foyers sont peu étendus, et, pour le dire dès maintenant, ils ne sauraient prétendre qu'à un rôle très secondaire dans la pathogénie des grandes cavités.

D'ailleurs pour faire pièce à ces altérations et dégénérescences vasculaires, il se produit, dès le début de la gliose et surtout à ses périodes avancées, une néoformation de vaisseaux assez importante. Les parois résistantes de ces vaisseaux et leur lumière bien calibrée doivent assurer, semble-t-il, une irrigation suffisante au sein des masses névrogliques hyperplasiées, au moins pendant un certain temps.

Les lésions parenchymateuses (Pl. X fig. 2) existent incontestablement tout autour de la gliose nodulaire ou en plaques. Les cellules nerveuses sont chromatolysées, pigmentées, privées de leurs prolongements et en voie d'atrophie. Les tubes nerveux, de dimensions très variées, ont des gaines de myéline variqueuses, fragmentées; souvent, leurs cylindraxes sont hypertrophiés, vacuolaires ou moniliformes, présentant aussi çà et là une structure fibrillaire peut-être plus visible qu'à l'état normal. Notons encore un processus de démyélinisation, assez intense en bien des points pour amener la production de nombreux corps granuleux qui cheminent entre les tubes nerveux restés sains, ou dans la gaine des vaisseaux.

Ce sont là des lésions parenchymateuses assez variées. Leur pathogénie est certainement complexe. On le com-

prendra sans peine si l'on veut bien réfléchir aux conditions bien spéciales faites aux éléments nerveux par suite du développement des masses glieuses et de leur évolution cavitaire. Les troubles circulatoires (œdème, stase veineuse ou lymphatique), puis les troubles mécaniques entrent pour une large part dans la production de ces altérations parenchymateuses. De plus, à une période avancée du processus, les dégénérations secondaires viennent s'associer aux causes précédentes pour produire l'atrophie des tubes nerveux. Quoi qu'il en soit, on peut se demander si quelques-unes de ces lésions parenchymateuses ne seraient pas *primitives*, développées pour leur propre compte, en même temps que la gliose syringomyélique elle-même. La chose est fort possible. Dans les plaques glieuses diffuses notamment, il est aisé de rencontrer des tubes nerveux petits, avec gaines myéliniques et cylindre-axes en voie d'atrophie. Mais nous devons avouer que le type cavitaire de la syringomyélie se prête mal à cette étude de l'origine et de la nature exacte des lésions parenchymateuses : trop localisé dans la substance grise, où les altérations des cellules et tubes nerveux sont assez difficiles à suivre, il présente une évolution singulièrement chronique, au cours de laquelle les lésions parenchymateuses, liées aux troubles circulatoires ou mécaniques et aux dégénérations secondaires, se mélangent intimement avec celles qui pourraient être primitives.

Comment comprendre la formation des cavités syringomyéliques, maintenant que nous avons étudié les masses glieuses, leur évolution dégénérative spéciale, les altérations vasculaires ou parenchymateuses qui les accompagnent? Évidemment, elles ne sauraient avoir une pathogénie univoque ni un seul mécanisme. Mais quelle est la cause la plus efficace, la plus fréquemment observée? En examinant par des coupes sériées l'agrandissement et le développement progressif de certaines cavités dans le cours d'une syringomyélie en pleine évolution, nous pouvons aisément nous rendre compte que la cause la plus efficace est, sans contredit, la fonte spéciale, la *dégénérescence* des nodules et des

plaques névrogliques; la figure 2 montre bien, entre autres choses, la réalité de ce mécanisme d'après lequel les fentes ou lacunes, décrites plus haut, dans le voisinage des vaisseaux et ailleurs, arrivent à se fusionner les unes avec les autres pour constituer, en dernière analyse, une excavation plus ou moins large.

Mais ce mécanisme, pour être le plus fréquent, n'est



Fig. 2. — Cette figure est destinée à montrer l'élargissement progressif de la cavité par fusion d'une série de nodules glieux encavés. A remarquer les vaisseaux qui persistent longtemps, malgré la fonte, et l'indépendance du canal central.

pas le seul : certaines cavités reconnaissent une origine vasculaire. Ainsi c'est un vaisseau qui se thrombose suivant le processus bien mis en évidence par Joffroy et Achard, d'où la production d'un foyer de ramollissement. C'est encore une artériole qui se rompt, créant un foyer d'hématomyélie. Or ces deux lésions passent aisément à l'état kystique de par leur évolution histologique habituelle; elles donneront donc naissance à de petites fentes qui s'ajouteront aux cavités syringomyéliques proprement dites. Toutefois, nous devons faire remarquer la rareté des thromboses ou des ruptures artérielles dans le cours de la syringomyélie

cavitaire. L'affection évolue trop lentement, croyons-nous. Certes, ce processus frappe les vaisseaux, nous l'avons vu, en déterminant une grosse péri-artérite et diverses dégénérescences des tuniques vasculaires; mais les suppléances circulatoires ont tout loisir pour s'établir; et de nombreuses artérioles ou capillaires apparaissent néoformés au sein de la masse glieuse, surtout dans les portions périphériques qui sont, elles, en pleine évolution.

A ces fentes d'origine circulatoire, il convient d'ajouter celles qui se montrent sous la forme de fissures et de mailles allongées dans le voisinage de la grande cavité ; elles paraissent être sous la dépendance des troubles mécaniques et de la pression exagérée provenant du liquide contenu sous tension dans la grande cavité.

Reste un mécanisme cavitaire fort intéressant à étudier, puisqu'il nous permettra de rechercher les relations qui existent entre la syringomyélie et le canal central, au point de vue anatomo-pathologique. Ces relations sont très variées et fort différentes d'aspect suivant les niveaux examinés. D'abord, dans certains cas, d'un bout à l'autre de l'axe médullaire, il peut y avoir séparation absolue entre le canal central et les cavités; leurs parois résistantes, presque scléreuses, ne cèdent à aucun niveau; le canal est refoulé, réduit à une mince fente aplatie, mais normal (fig. 2). D'autres fois, surtout aux régions inférieures de la moelle, vraisemblablement à la suite des compressions qui existent plus haut, ce même canal apparaît dilaté, souvent tapissé de nombreuses cellules épithéliales.

Certaines coupes sont plus difficiles à interpréter, si l'on n'y prend bien garde; sur ces coupes, cavité syringomyélique et canal central paraissent se confondre (fig. 3). Ainsi, au niveau du renflement cervical, l'excavation pathologique intéresse toute la substance grise; le canal central, dilaté, est largement béant, communiquant avec la précédente excavation dont il constitue, pour ainsi dire, un diverticulum ; l'epithélium épendymaire forme un revêtement discontinu à la surface de la cavité générale. Mais en examinant d'autres niveaux, on constate que ce canal cen-

tral, si largement ouvert et hydromyélique à la région cervicale, redevient indépendant de l'excavation syringomyélique quelques centimètres plus bas ou plus haut; c'est à peine si son épithélium présente encore des traces de végétation et de très légère hyperplasie.

Entre les deux types extrêmes que nous venons de rap-



Fig. 3. — Le canal central n'existe plus à l'état isolé : sa cavité et la cavité syringomyélique ont fusionné. L'épithélium persiste çà et là, après avoir nettement proliféré comme le montrait le dessin précédent. A noter aussi l'agrandissement de la cavité par fonte successive de ses couches les plus internes.

peler, en décrivant l'intégrité du canal et sa fusion avec la cavité syringomyélique, prennent place tous les types intermédiaires, et ils sont nombreux. Bref, le canal central et ses cellules épendymaires n'ont pas une formule univoque au cours du processus syringomyélique; cette conclusion est importante à retenir.

Mais une autre question se pose : comment le canal central est-il ouvert? sans aucun doute à cause de l'envahissement progressif de ses parois par les masses glieuses

environnantes (fig. 4). Débutant à la base de la corne postérieure, ces masses tendent à gagner la commissure grise pour passer dans la corne homologue du côté opposé : c'est en suivant cette voie, presque fatalement tracée, qu'elles envahissent les parois du canal. Parallèlement à cet envahissement, les cellules épendymaires prolifèrent et végètent

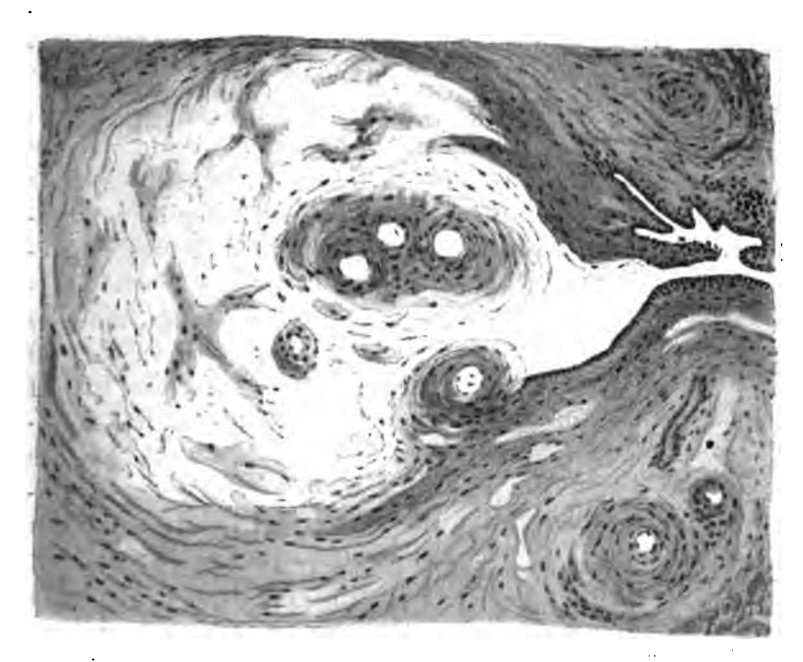


Fig. 4. — Le dessin montre nettement l'envahissement du canal central, sous la poussée des masses glieuses voisines; nombreuses déformations et figures vaguement tératologiques au niveau des masses épithéliales.

un peu en tous sens, constituant des boyaux et des culs-de-sac glanduliformes. Quelle signification attacher à ces modifications et végétations épithéliales? Nous avons vu plus haut l'importance considérable qui leur fut attribuée par Hoffmann dans sa théorie générale sur la nature de la syringomyélie. De même, d'autres auteurs ont considéré la présence ou l'absence de ces cellules épithéliales comme un signe fondamental pour trancher la grosse question de sa-

voir si telle cavité est hydromyélique ou purement syringomyélique (Simon, Redlich, Miura). Nous ne voulons pas ici discuter les caractères différentiels, très nets, qui existent, pour nous, entre ces deux maladies absolument indépendantes : savoir l'hydromyélie congénitale d'une part, et la syringomyélie d'autre part. Mais nous avons décrit plus haut les aspects et les lésions très diverses du canal central au cours du processus syringomyélique; ce polymorphisme nous paraît suffisant pour conclure dès maintenant que des altérations, aussi variées, ne sauraient prétendre à une importance majeure dans la pathogénie de la maladie qui nous occupe. Et, pour le dire immédiatement, en nous réservant de revenir plus tard sur ce point capital en l'espèce, nous déclarerons avoir rencontré les mêmes végétations épithéliales, épendymaires, au cours des affections les plus variées: tabes, myélites aiguës et chroniques, maladie de Friedreich, poliomyélite antérieure chronique, etc. De telles modifications cellulaires ne peuvent donc avoir l'intérêt considérable qu'on a voulu leur attribuer : en réalité, l'épithélium du canal central réagit et prolifère devant la gliose syringomyélique, comme devant toute autre lésion, inflammatoire ou néoplasique; ainsi se comporte tout épithélium au cours d'un processus lésionnel quelconque se passant dans les tissus voisins. C'est, à notre avis, une altération purement secondaire et accidentelle.

Ainsi la cavité et ses parois, la gliose nodulaire ou diffuse avec son évolution spéciale et sa dégénérescence si typique, les altérations vasculaires, les modifications du canal central et de son épithélium, tout cela constitue par son ensemble une formule histologique qui individualise suffisamment la syringomyélie cavitaire. Ses allures cliniques ne nous paraissent pas moins caractéristiques.

Certes, nous ne voulons pas énumérer tous les symptômes relevés au cours de la syringomyélie : amyotrophies du type spinal, prédominantes aux membres supérieurs; conservation de la sensibilité tactile, avec perte plus ou moins complète des autres modes de sensibilité; troubles sensitifs subjectifs (crampes, sensations diverses, douleurs variées); troubles des

réflexes; paraplégie spasmodique; troubles trophiques et vaso-moteurs (panaris, ostéo-arthropathies, œdèmes, etc.).

Il importe surtout, ici, de voir comment, dans la syringomyélie cavitaire, tous ces symptômes de la série débutent, s'associent et subissent leur évolution.

Dans nos observations personnelles et dans les nombreuses observations de syringomyélie cavitaire relevées par nous au cours de nos recherches bibliographiques, *le début* est le plus souvent insidieux, se faisant de façons très variées. Chez un adulte âgé de 20 à 30 ans, sans cause appréciable, ou après un traumatisme, des refroidissements répétés, une fatigue quelconque, du surmenage, une maladie infectieuse, telle que grippe, apparaît un symptôme auquel le patient n'attache qu'une médiocre importance. Ainsi c'est une faiblesse dans un groupe musculaire; le malade trouve lourd un fardeau qu'il avait l'habitude de porter aisément; il devient inhabile de ses doigts dans un ouvrage délicat; mais, fait important à noter, la force est conservée ailleurs; un seul muscle ou, au moins, un seul groupe de muscles est atteint, à la main ou à la racine du membre supérieur, à l'épaule, par exemple. D'autres fois, le patient constate une brûlure qu'il n'a pas sentie; et souvent c'est l'origine d'une eschare trop longue à se réparer. Ou bien ce sont des douleurs vagues, pseudo-névralgiques, des courbatures persistantes. Ce sont enfin des troubles trophiques plus sévères, mais toujours localisés à une petite portion du membre (panaris, résorption d'une phalangette, ostéo-arthropathies). Tout récemment, notre maître, le professeur Raymond, présentait dans une leçon du mardi un malade, tonnelier de son état, qui s'était aperçu par hasard d'une déformation assez spéciale survenue au niveau des poignets; ce patient n'en continuait pas moins son travail, quoique avec une certaine gêne pour les mouvements forts; l'épreuve radiographique montra qu'il s'agissait là d'une ostéo-arthropathie et l'examen clinique complet permit de dépister une syringomyélie.

Cette période fruste, initiale, peut durer fort longtemps. Puis des symptômes nouveaux s'ajoutent lentement les

uns aux autres. Ainsi l'*amyotrophie* à type myélopathique, avec réaction de dégénérescence et secousses fibrillaires, gagne peu à peu chaque muscle; souvent, elle restera cantonnée, pendant des années, à un seul groupe; puis elle prendra une autre région, pour s'arrêter de nouveau, et ainsi de suite. Généralement cette amyotrophie n'est jamais complète, ni symétrique. Dans sa formule clinique, elle répond bien à la destruction lente et irrégulière des cornes antérieures de la moelle sous la poussée graduellement progressive des masses glieuses.

Les troubles sensitifs évoluent de même façon et parallèlement, sous forme d'anesthésies dissociées, de dysesthésies et d'anesthésies totales, quoique plus rarement. Ces troubles de la sensibilité objective se précisent et se superposent plus ou moins régulièrement aux amyotrophies. Au point de vue de leur topographie, ils sont souvent parcellaires, limités à un segment de membre, ou disposés en bandes; mais ils peuvent présenter bien des variétés. Dans le même ordre d'idées, signalons les phénomènes douloureux subjectifs (sensations diverses; douleurs continues, sourdes; parfois véritables crises fulgurantes, assez analogues à celles du tabes).

Il n'est pas rare de voir de tels malades continuer pendant de longues années à vivre de leur travail. A mesure que les forces diminuent, ils prennent des professions de moins en moins pénibles, jusqu'au jour, enfin, où malgré des rémissions parfois longues, qui ont pu faire croire à une guérison relative, toute occupation pénible devient impossible par suite de l'envahissement des membres inférieurs et des progrès considérables de l'affection aux membres supérieurs. Le bulbe lui-même est souvent pris, mais avec des symptômes qui, la plupart du temps, ne menacent pas directement la vie, à l'encontre de ceux de la sclérose latérale amyotrophique (signe d'Argyll, nystagmus, troubles vasomoteurs et sudoraux de la face; phénomènes laryngés; hémiatrophie linguale, etc.).

Comment finissent ces malades? le plus souvent par suite d'une affection intercurrente. La syringomyélie cavitaire

en fait des infirmes, elle ne les tue pas, bien différente en cela de la syringomyélie pachyméningitique, comme nous le verrons plus loin.

En résumé, les caractères cliniques sont les suivants : apparition lente et successive des symptômes qui atteignent l'individu segments par segments, assez irrégulièrement; longues rémissions, surtout dans les premières périodes de la maladie; prédominance des amyotrophies et des troubles sensitifs objectifs (anesthésies dissociées ou totales); constance de certains phénomènes bulbaires à une époque avancée de l'affection. C'est la forme *lente*, essentiellement *chronique*, celle qui permet une longue survie.

(*A suivre.*)

EXPLICATION DE LA PLANCHE X

Fig. 1. — Coupe transversale de la moelle (coloration au picro-carmin et à l'hématoxyline alunée); obj. 4, ocul. 1 Nachet.

A. Cordon antérieur avec sa commissure;
B. Cordon postérieur:
C. Canal central.

Dans la gliose syringomyélique, on distingue :

1. Nodules glieux périvasculaires, en plein développement;
2. Gliose diffuse, également en plein développement, et propagée à la substance blanche voisine;
3. Néoformations vasculaires;
4. Gliose cavitaire.

Fig. 2. — Coupe transversale d'une masse glieuse, à diverses périodes de son évolution (picro-carmin et hématoxyline alunée); ocul. 1, obj. 7 Nachet.

1. Gliose dans l'atmosphère cellulo-névroglique d'un vaisseau;
2. Vaisseaux atteints de périartérite scléreuse, sans oblitération;
3. Vaisseau en train de s'oblitérer, grâce à l'envahissement de la lumière par de grandes cellules ramifiées;
4. Autres vaisseaux dont les parois sont atteintes de dégénération;
5. Lésions parenchymateuses à proximité de la gliose.

A signaler dans le restant de la préparation les figures cellulaires variées et la raréfaction des fibrilles névrogliques qui accompagnent la dégénérescence des masses glieuses.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Recherches sur la question de l'infection par les gouttelettes projetées dans l'air (Untersuchungen über Die Frage der Tröpfcheninfection), par Hermann Kœniger (*Zeitschr. f. Hygiene*, XXXIV, p. 119-168, 1900).

Les expériences de Flügge ont démontré que des microbes étaient projetés en même temps que des particules de salive pendant la parole, l'éternuement et la toux. Celles de Laschtschenko ont indiqué, à l'aide de cultures de *Bacillus prodigiosus* introduites dans la bouche pendant ces actes, la distance à laquelle ces bacilles peuvent être projetés.

L'auteur a pensé qu'il serait intéressant d'établir de nouvelles expériences pour déterminer le temps que les gouttelettes bactérifères ainsi projetées peuvent rester dans l'air, les directions qu'elles suivent et les distances qu'elles peuvent franchir.

Il a expérimenté, tantôt à l'aide du *Bacillus prodigiosus*, tantôt avec le *Bacillus mycoide*, tantôt avec des agents chimiques.

Voici les résultats les plus intéressants et les plus nouveaux qu'il a obtenus :

Étude des projections pendant la parole. — Dans une pièce, dont l'air n'est pas agité, tous les microbes projetés ont été déposés à terre en moins d'une heure. Il faut une agitation de l'air forte et répétée pour qu'il en reste en suspension au bout d'une heure; dans une seule expérience il en restait encore en suspension au bout de 1 heure 1/2.

Les microbes se déposent non seulement au-devant de la personne qui parle, mais encore à ses côtés et aussi derrière elle, même lorsque l'atmosphère ambiante est parfaitement tranquille. Les microbes projetés restent assez humides pour adhérer à la surface sur laquelle ils tombent; jusqu'à ce qu'ils se soient desséchés, ils ne peuvent donc être soulevés à nouveau par les courants d'air.

La prononciation des consonnes, surtout des labiales, des dentales et des linguales, donnent le plus grand nombre de gouttelettes : ce sont les lettres *t* et *tr*, *p*, *k* et *kr* qui en donnent le plus, puis *b* et *br*, *z* et *f*.

La prononciation des voyelles ne donne pas lieu à la projection de gouttelettes, pas plus que l'expiration normale.

Le nombre des gouttelettes projetées en parlant dépend de la netteté de la prononciation. Aussi diminue-t-il quand on parle bas, parce que la prononciation est plus distincte quand on parle à voix haute. Mais si on parle bas en prononçant bien nettement, on projette plus de gouttelettes qu'en parlant haut, mais peu distinctement. La projection est d'autant plus intense qu'on parle avec un accent plus dur.

Étude des projections pendant la toux et l'éternuement. — Les différences individuelles sont ici particulièrement marquées ; le nombre des gouttelettes projetées paraît plus considérable avec l'éternuement qu'avec la toux.

Il y a une grande diffusion des microbes projetés dans toutes les directions, jusqu'aux extrémités les plus reculées d'une pièce très grande ; mais ici aussi on ne trouve généralement plus de microbes projetés en suspension dans l'air après une heure, lorsqu'il n'y a pas de courant d'air.

On voit donc que, comme pendant la parole, la ventilation facilite le transport des microbes projetés à de plus grandes distances et prolonge la durée de leur suspension dans l'air.

Les conclusions prophylactiques qui découlent de ces expériences sont : qu'il est important de faire fréquemment laver, avec des solutions antiseptiques, la bouche des malades atteint d'affections dans lesquelles des microbes pathogènes sont mêlés à la salive (tuberculose, diphtérie, scarlatine, angine, pneumonie, influenza, lèpre, peste, etc.) ; et que, pendant une intervention chirurgicale, l'opérateur et ses aides devraient soigneusement couvrir leur bouche s'ils toussent et ne pas parler durant l'opération.

H. B.

Le Gérant : Pierre Auger.

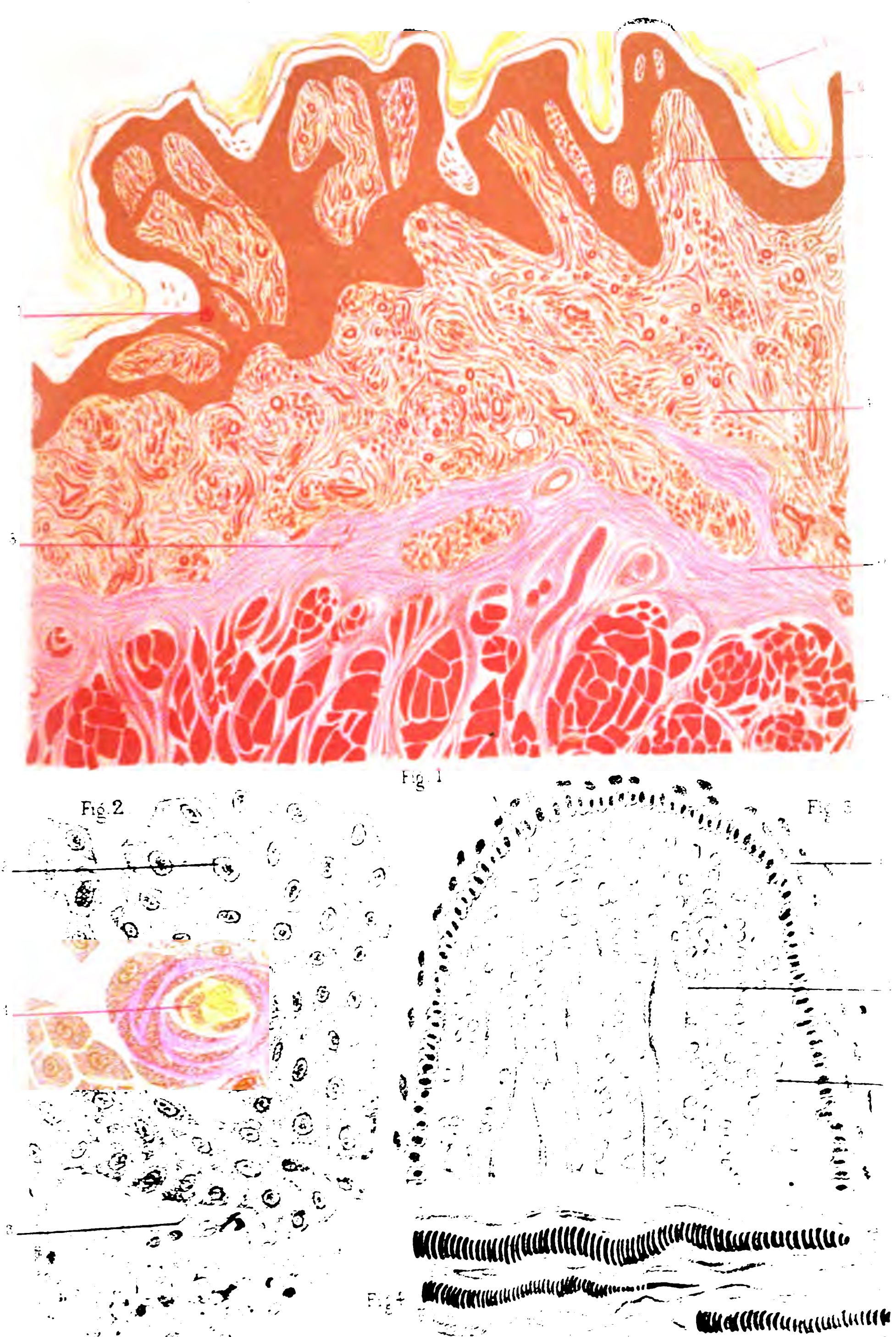

Fig. 1
Fig. 2
Fig. 3
Fig. 4
H. Gillet del.

Fig. 1.

Fig. 2

D.r Oberthur. del.

G. Masson & Cie, éditeurs
V. Roussel

Imp. art. I. Lafontaine.

12ᵉ Année. Septembre 1900. N° 5.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

LA MOELLE OSSEUSE DANS LA VARIOLE

PAR MM.

H. ROGER, O. JOSUÉ et Emile WEIL

(PLANCHE XI.)

L'étude de la moelle osseuse permet de saisir à leur stade initial les modifications que présentent un grand nombre de globules blancs dans la variole. Si l'on se rappelle que la moelle est le lieu d'origine des leucocytes polynucléaires, neutrophiles, éosinophiles et basophiles, des grands mononucléaires ainsi que des globules rouges; si l'on tient compte de ce fait qu'elle peut, dans certains états pathologiques et notamment dans la variole, jeter dans le sang circulant des éléments qui ne sont pas arrivés à leur complète maturité (mononucléaires à granulations ou myélocytes, globules rouges nucléés), on comprendra tout l'intérêt qui s'attache à l'examen de ce tissu.

Le sujet, à la vérité, n'est pas absolument nouveau, et a déjà suscité quelques travaux importants. Dès 1873, Golgi[1] étudie la moelle osseuse dans 25 cas de variole hémorrhagique et 10 cas de variole pustuleuse. Il constate que dans cette dernière forme la moelle est abondante, grise ou gris

1. GOLGI, Sulle alterazioni del midollo del ossa nel vaiuolo; *Revista clinica di Bologna*, 1873, p. 238.

rouge, de consistance pultacée. Le microscope montre une augmentation très considérable des cellules blanches avec des noyaux en voie de division ; par contre les globules rouges nucléés sont relativement peu abondants. Dans la variole hémorrhagique, toujours d'après le même auteur, le tissu médullaire est rouge, si fluide qu'il s'écoule comme du sang pur et donne un liquide renfermant quelques grumeaux qu'il est difficile de dilacérer. A l'examen histologique, Golgi a observé des hémorrhagies diffuses dans tous les espaces médullaires; les cellules blanches ont diminué dans des proportions extraordinaires et parmi celles qui restent, quelques-unes présentent des lésions de dégénérescence graisseuse. Par contre les globules rouges nucléés sont extrêmement nombreux. En un mot, d'après Golgi, la moelle osseuse présente une réaction leucocytaire dans la variole pustuleuse; la réaction porte au contraire sur les éléments hémoglobinifères dans la forme hémorrhagique de la maladie. Chiari[1], dans un travail ultérieur, s'attache surtout à décrire les lésions de nécrose cellulaire, particulièrement marquées dans la variole ordinaire ou confluente. Il désigne les petits foyers constitués par les éléments altérés sous le nom impropre d'ostéomyélite varioleuse.

La récente épidémie qui a sévi en France a permis de reprendre cette étude et, grâce aux nombreux perfectionnements apportés aux méthodes de fixation et de coloration, de compléter et de modifier sur bien des points les résultats qui semblaient acquis. Ce qui donne une garantie d'exactitude aux observations actuelles, c'est leur parfaite concordance. C'est ainsi que les recherches de MM. Courmont et Montagard[2], poursuivies en même temps que les nôtres et publiées trois semaines seulement après notre première note[3], confirment les principaux faits que nous avions annoncés.

Nous avons utilisé, pour l'étude de la moelle variolique,

1. Chiari, Ostéomyelitis variolosa. *Ziegler's Beiträge z. pathol. Anat. und allgem. Pathol.* Bd. XIII, S. 13, 1893.

2. Courmont et Montagard. *XIIIe Congrès internat. de médecine.* Paris, août 1900.

3. Roger, Josué et Émile Weil, La moelle osseuse dans la variole. *Société anatomique*, 13 juillet 1900.

la technique que nous avions conseillée dans nos recherches antérieures[1].

Au moment de l'autopsie un morceau de moelle osseuse est prélevé dans la partie supérieure du fémur, puis fixé dans le sublimé acétique, pour être débité en coupes après inclusion dans la paraffine. Une autre parcelle de moelle

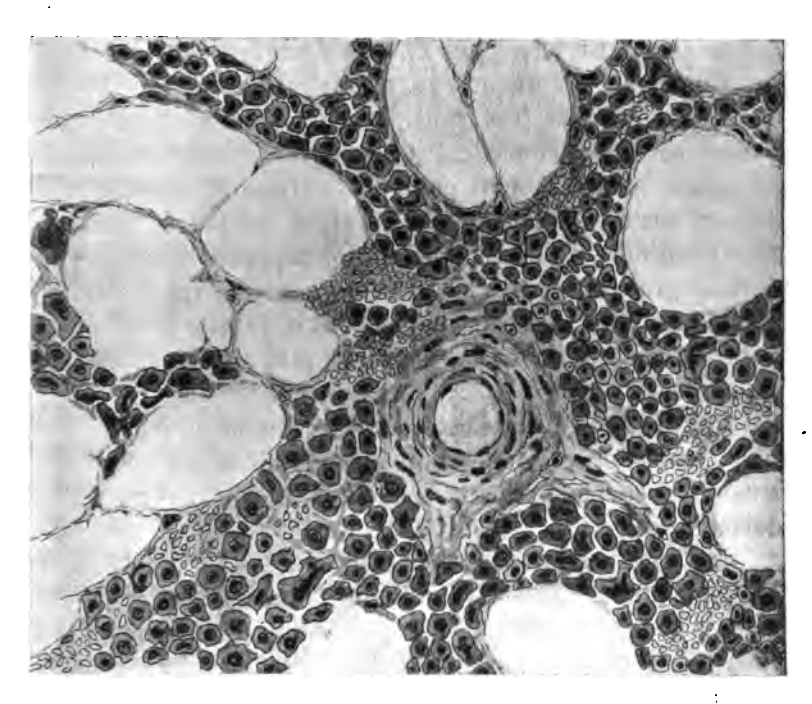


Fig. I. — Coupe de moelle osseuse de variole (Observation III). — La prolifération cellulaire est restée cantonnée autour des vaisseaux; dans l'ensemble, elle n'a guère été intense [2].

sert à faire des frottis sur lames; les éléments ainsi dissociés sont fixés par la chaleur à 110°. Coupes et frottis sont ensuite colorés par le triacide d'Ehrlich, par la thionine anilinée et par l'éosine hématéine.

1. Roger et Josué, La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections, 1 vol. de l'*Œuvre médico-chirurgical*. Paris, 1899.

2. Nous sommes heureux d'adresser ici nos remerciements les plus vifs à M. le Dr Oberthür, qui a mis si obligeamment son talent de dessinateur à notre disposition.

Nos examens ont porté sur 13 cas de variole qui se décomposent de la façon suivante : 3 varioles confluentes, 2 varioles confluentes avec hémorrhagies terminales, 3 varioles hémorrhagiques, 5 varioles avec complications infectieuses.

L'examen des coupes de la moelle osseuse permet de déterminer facilement l'intensité de la réaction dont ce tissu est le siège. En effet chez l'homme adulte, dans les conditions normales ou quand l'augmentation du nombre des leucocytes n'est pas très considérable, l'apport leucocytaire fourni par les os courts est suffisant. La moelle osseuse des os longs, et notamment celle de l'extrémité supérieure du fémur, reste graisseuse ; sa coloration est jaune, elle est à l'état indifférent. Les coupes microscopiques montrent des aréoles graisseuses très larges, avec quelques rares éléments cellulaires. Des vaisseaux parcourent la moelle et les artères sont souvent entourées par des sinus sanguins ou se trouvent en contact avec eux.

Nous avons constaté cet état graisseux de la moelle dans deux cas de variole ; dans l'un il s'agissait d'une forme confluente avec hémorrhagies terminales ; dans l'autre, d'une forme hémorrhagique (obs. IV et VIII).

Cette absence de réaction médullaire est l'exception. Le plus souvent la moelle fémorale présente des indices de réaction, mais celle-ci est peu intense, elle se fait par îlots disséminés, occupant de préférence des régions commandées par une artère ; les parties voisines conservent leur structure normale. Suivant l'étendue de la prolifération et sa topographie, la moelle est rose, rouge ou jaune ponctuée de points rouges. Sa consistance est normale ou un peu pâteuse.

Telle est la disposition générale qui s'observe, chez l'adulte ; mais, suivant les cas, on trouve des variations assez marquées dans le nombre des éléments cellulaires.

Dans un cas de variole hémorrhagique secondaire (obs. VI) la moelle présentait un aspect très particulier, que nous avons déjà observé dans d'autres circonstances notamment chez un sujet mort de leucémie aiguë. De coloration jaunâtre, elle contenait peu de cellules. Cependant les travées étaient

fortement épaissies par une grande quantité de substance amorphe qui prenait les différents colorants et au milieu de laquelle étaient plongés les éléments cellulaires.

En somme la réaction de la moelle osseuse est peu intense dans la variole, du moins chez l'adulte. Nos observations sont sur ce point en contradiction avec celles de Golgi qui insistait sur l'intensité des phénomènes réactionnels que présentait la moelle dans les cas qu'il a étudiés. Cependant, en comparant les résultats que fournit l'examen topographique de la moelle à ceux que donne la numération des globules blancs la veille de la mort, nous trouvons une concordance absolue. Si la multiplication des cellules est peu marquée ou nulle dans le tissu médullaire, le nombre des leucocytes contenus dans le sang est lui-même peu élevé, oscillant le plus souvent entre 6000 et 8000, ne dépassant pas 4428 dans le cas de variole confluente avec hémorrhagies terminales dont la moelle était graisseuse (obs. IV).

Tout autre est l'aspect de la moelle osseuse dans la variole des enfants. Ceux-ci ont tous été atteints de complications infectieuses broncho-pulmonaires. La moelle rouge, peu consistante, offre sur les coupes l'aspect d'une vraie nappe de cellules : les aréoles graisseuses ont complètement disparu et, comme dans toutes les moelles en état de suractivité fonctionnelle, on trouve, par places, des amas plus ou moins volumineux de pigment ocre, colorés en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque. Dans ces cas encore, il y a concordance entre le degré de réaction du tissu médullaire et le nombre des globules blancs : celui-ci s'élève à 18600 (obs. XI), 26886 (obs. XII) la veille de la mort. Chez un enfant la moelle était moins proliférée (obs. XIII), aussi la leucocytose est-elle moins marquée : elle ne dépasse pas 9372 globules blancs. La réaction de la moelle osseuse est donc infiniment plus intense pendant le jeune âge; à ce moment de la vie, le tissu, beaucoup plus vivace, n'est pas encore, comme chez l'adulte, transformé en tissu graisseux. Il faut tenir compte, il est vrai, dans les cas que nous avons observés, des infections secondaires broncho-pulmonaires qui sont survenues au cours de la variole; mais il convient

aussi de noter que chez deux adultes morts dans des circonstances identiques (obs. IX et X) la moelle était loin de présenter une activité aussi grande que chez l'enfant.

L'étude topographique des coupes nous a permis de juger du degré de la réaction de la moelle des os, d'en faire en quelque sorte l'analyse quantitative; l'examen des frottis et des coupes, à un fort grossissement, nous permettra d'apprécier la nature de cette réaction, d'en faire l'analyse qualitative. (Voir la pl. XI, représentant les formes leucocytaires du sang et montrant à un fort grossissement les cellules de la moelle osseuse.)

Commençons par examiner les moelles d'adultes ayant succombé à des varioles pures, sans complication d'infection secondaire. On trouve, en général, quelques mégacariocytes peu nombreux, des globules rouges à noyau en nombre variable, quelques rares plasmazellen et, par-dessus tout, des mononucléaires qui sont de beaucoup les éléments les plus abondants. Les mononucléaires de la moelle osseuse des varioleux sont de divers ordres : les uns sont granuleux, les autres ne contiennent pas de granulations. Ces derniers se présentent avec des aspects divers. Le noyau est quelquefois clair, d'autres fois il prend une coloration foncée sous l'influence des réactifs nucléaires; le protoplasma qui l'entoure est plus ou moins abondant et se colore en gris ou en violet clair par le triacide, en rose clair ou foncé par l'éosine. Ces éléments présentent de nombreuses variétés de volume et d'aspect. Les mononucléaires granuleux contiennent des granulations neutrophiles ou éosinophiles, souvent difficiles à différencier autrement que par leur volume, dans les préparations colorées au triacide, les granulations prenant une teinte à peu près identique; on trouve également un certain nombre de myélocytes basophiles. Les cellules en voie de division indirecte sont relativement rares comme dans toutes les moelles dont la fonction est peu active. Il y a donc prédominance évidente des mononucléaires de la moelle; mais en même temps les polynucléaires sont peu nombreux ou tout à fait absents dans les préparations. Tan-

dis que dans les moelles en réaction provenant d'autres maladies on trouve, à côté de myélocytes souvent très nombreux, des polynucléaires abondants avec un grand nombre de formes intermédiaires entre les cellules à noyau rond ou ovalaire et celles à noyau polymorphe, ici on n'observe rien de semblable : les mononucléaires, les cellules d'origine sont à la vérité très nombreux, mais les formes qui résultent de leur maturation et les polynucléaires qui en sont considérés comme le terme ultime, sont rares ou manquent complètement. La formule cellulaire de la moelle osseuse de la variole peut donc se résumer de la façon suivante : grande prédominance des mononucléaires, diminution relative des polynucléaires. Reportons-nous maintenant aux examens qualitatifs du sang; nous voyons qu'ils donnent des résultats analogues. Les polynucléaires sont en petit nombre, par contre les mononucléaires sont plus abondants qu'à l'état normal. En même temps ils appartiennent pour une certaine part à des variétés diverses qu'on ne trouve pas à l'état normal : myélocytes, formes d'irritation de Turck, etc. Les résultats que fournit l'examen qualitatif du sang concordent donc pleinement avec ceux que donne l'étude des cellules de la moelle osseuse dans la variole.

Les phénomènes réactionnels sont les mêmes dans la variole pustuleuse et dans la variole hémorrhagique.

Nos observations s'écartent encore sous ce rapport de celles qu'a rapportées Golgi. Nous avons dit la distinction tranchée que fait cet auteur entre la réaction leucocytaire de la variole pustuleuse et la réaction normoblastique de la variole hémorrhagique. Cette différence, nous ne l'avons pas retrouvée; tout au plus avons-nous noté dans un cas de variole hémorrhagique (obs. VII) un nombre assez considérable de globules rouges à noyau. Ces constatations cadrent parfaitement avec l'étude du sang, qui ne montre pas de différence essentielle entre la variole pustuleuse et la variole hémorrhagique.

Nous voyons donc que la moelle osseuse réagit suivant un mode très spécial dans l'infection variolique. On peut se demander comment va se comporter une moelle ainsi déviée

dans son fonctionnement sous l'influence d'une infection surajoutée. C'est ce que les cas de variole, où la mort est survenue à la suite de complications pulmonaires infectieuses ou d'un phlegmon, nous ont permis d'élucider (obs. X, X, XI, XII, XIII). Là encore, la transformation des mononucléaires en polynucléaires se fait mal, et les mononucléaires, granuleux ou non, continuent à prédominer. Or l'examen qualitatif du sang nous montre parallèlement une diminution considérable du nombre relatif des polynucléaires (14,25 p. 100 obs. XI; 20,98 p. 100 obs. XII; 40,20 p. 100 obs. XIII). Il se produit donc au cours de la variole une déviation de la fonction de la moelle osseuse qui ne peut plus répondre aux incitations que d'une façon anomale.

Nous ne nous sommes occupés jusqu'ici que des réactions de la moelle osseuse. Mais à côté de ces indices d'une suractivité, déviée, il est vrai, de son type normal, on trouve de véritables lésions. Celles-ci peuvent frapper les différents éléments constitutifs du tissu.

Le noyau présente fréquemment une dissolution de la nucléine; il prend alors, sous l'influence des réactifs, une coloration foncée et diffuse, parfois il est fragmenté, ou réduit en poussière. Ailleurs, la substance du noyau semble se dissoudre dans le protoplasma qui fixe alors les réactifs nucléaires; certaines cellules ne sont plus représentées que par une masse qui se colore en violet foncé par l'hématéine; dans d'autres cas, le noyau a disparu et il ne reste plus de la cellule qu'une masse de protoplasma prenant plus ou moins les couleurs.

Les vaisseaux présentent parfois des lésions marquées d'artérite et de phlébite; en certains points, on trouve des amas de globules rouges, hors des vaisseaux, provenant probablement de petites hémorrhagies. Plusieurs fois nous avons vu autour des artères des anneaux de tissu conjonctif épaissi (obs. V, III). Les fibrilles conjonctives sont quelquefois moins grêles et plus visibles qu'à l'état normal; elles peuvent former un vrai réticulum où sont plongés les éléments cellulaires.

Dans certains cas on trouve enfin des amas microbiens plus ou moins nombreux; dans l'obs. VI on voyait des masses de diplocoques dans les capillaires de la moelle qu'ils obstruaient. Les lésions que nous venons de décrire sont surtout marquées dans les varioles hémorrhagiques ou dans celles qui sont compliquées d'infections secondaires; c'est dans ces cas également que l'on rencontre des microbes dans le tissu méaullaire.

Que si nous envisageons dans leur ensemble les modifications que subit le système médullaire dans la variole, nous voyons qu'elles consistent essentiellement en ce fait que le tissu médullaire n'est plus capable de former les leucocytes adultes, c'est-à-dire les leucocytes aptes à jouer leur rôle dans le sang circulant. Reprenant la comparaison classique d'Ehrlich, nous dirons que la moelle osseuse a cessé de représenter une étuve où mûrissent et se transforment les cellules originelles des globules blancs.

A. — *Varioles confluentes suppurées.*

OBSERVATION I. — Bon..., 42 ans, entré à l'hôpital le 21 mai 1900 : Début le 18 mai par des vomissements. Éruption le 19 mai.

Variole confluente à la face, cohérente sur le corps. Tendance purpurique des pustules.

Malade obèse, alcoolique, avec délire intense.

Le 24 mai, les pustules deviennent jaunes à la face; mais l'éruption sort assez mal sur le corps. Le malade meurt dans le coma, le 25. T. 41°.

Autopsie. — Le sang du cœur, semé une heure après la mort, a donné des cultures pures de streptocoques.

La moelle des os dans le fémur est rouge. A l'examen de certaines coupes, on constate que les cellules sont plus abondantes que normalement; elles infiltrent et élargissent les travées, tandis que les aréoles graisseuses sont diminuées. Par places, on trouve des amas de globules sanguins, qui forment de vrais lacs. En somme, il existe une prolifération cellulaire de moyenne intensité.

Dans d'autres préparations, l'aspect de la coupe est normal. Les cellules sont très rares, les travées sont grêles et présentent de larges aréoles graisseuses; de temps en temps, on aperçoit quelques globules rouges à noyau, un mononucléaire sans granulations, et des cellules conjonctives appliquées sur les fibrilles.

Les préparations obtenues par frottis contiennent de nombreux globules rouges, des globules rouges à noyau, assez abondants, de petits mononucléaires avec peu de protoplasma, de grands mononucléaires à protoplasma abondant et se colorant en violet uniforme par le triacide, et en rose par l'éosine. Il y a relativement peu de myélocytes granuleux; certains d'entre eux contiennent des grains éosinophiles, d'autres des grains neutrophiles; cependant, on ne peut distinguer ces deux variétés de granulations que d'après leur volume, leur coloration étant à près de même teinte par le triacide. Il existe quelques plasmazellen; les polynucléaires sont très rares. On ne trouve pas de microbes.

La veille de la mort on trouvait dans le sang :

Globules blancs : 6200, avec le pourcentage :

Polynucléaires	49,73
Mononucléaires	31,53
Grands mononucléaires	5,77
Éosinophiles	0,72
Mononucléaires neutrophiles	2,16
Mononucléaires éosinophiles	0,36
Formes de transition neutrophiles	0,72
Formes d'irritation de Turck	8,65
Polynucléaires basophiles	0,36

On a trouvé un globule rouge nucléé.

Obs. II. — Lan..., 24 ans. Entré le 28 mai à l'hôpital. Variole confluente d'emblée, qui débute le 25 mai par de la rachialgie. Éruption le 27 mai. Pas d'hémorrhagie.

Début de la suppuration le 30 mai. Délire le 3 juin. Coma très rapide.

Meurt le 4 juin par syncope, au moment où il s'asseyait dans son lit. T. 41°.

Autopsie. — Le sang du cœur, semé aussitôt après la mort sur agar et dans du bouillon, a donné du streptocoque.

La moelle des os dans les fémurs est jaune.

A un faible grossissement, l'examen des coupes montre une prolifération assez marquée des cellules. Celles-ci sont tassées sous forme de manchons autour des vaisseaux. En d'autres points, au contraire, le tissu médullaire est graisseux et présente son apparence normale.

Il existe un grand nombre de mononucléaires, les uns petits, constitués presque uniquement par les noyaux, les autres plus grands, formés par un noyau entouré d'une zone plus ou moins épaisse de protoplasma indifférent. On trouve en plus des mononucléaires à granulations probablement neutrophiles et quelques cellules géantes. On voit un macrophage dans un vaisseau. Nous n'avons pas rencontré de polynucléaires dans les préparations.

Tous ces éléments cellulaires sont profondément lésés (dissolution de la nucléine, dissolution du noyau).

L'examen du sang, la veille de la mort, donne les résultats suivants :

Globules blancs : 6200.

Pourcentage :

Polynucléaires	45,90
Mononucléaires	29,18
Grands mononucléaires	3,04
Éosinophiles	0,61
Mononucléaires neutrophiles	3,95
Formes de transition neutrophiles	1,82
Formes d'irritation de Türck	15,50

On a trouvé deux globules rouges à noyau.

Obs. III. — Benq..., 32 ans, entré le 14 mai à l'hôpital. Début le 9 mai au soir par rachialgie. Éruption le 12 mai.

Variole cohérente à la face, discrète ailleurs. Pas d'hémorrhagie. La température tombe bientôt à la normale.

La suppuration commence le 19 mai. La dessiccation se fait assez bien. L'état général semble bon. Le 22 mai diarrhée. Le 27 le malade est très abattu, et, le 28, semble avoir l'aspect d'un cholérique. T. 36°.

Autopsie. — Le sang du cœur, semé aussitôt après la mort, a donné du streptocoque.

La moelle des os est jaune avec des points rouges. A l'examen des coupes, on constate que la moelle est complètement graisseuse, sauf en quelques points, où l'on voit du sang avec quelques cellules. Ce sont des cellules géantes, à noyau uniformément coloré; de nombreuses petites cellules à noyau très foncé, entourées d'une petite quantité de protoplasma; des mononucléaires abondants, les uns à protoplasma indifférent, les autres à granulations éosinophiles et neutrophiles; enfin on constate la présence de quelques polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Nombreuses figures de caryocinèse. Un grand nombre de cellules sont altérées, les lésions de dissolution du noyau sont intenses.

Les *leucocytes* sont tombés de 18000 à 8454, la veille de la mort.

Pourcentage :

Polynucléaires	73,77
Mononucléaires	16,16
Grands mononucléaires	2,34
Mononucléaires neutrophiles	1,87
Formes de transition	0,24
Formes d'irritation de Turck	5,62

Un ou deux globules rouges nucléés ont été constatés dans le sang dans le cours de l'affection.

B. — *Varioles suppurées avec hémorrhagies terminales.*

Obs. IV. — Marti..., 46 ans, entré le 16 mai à l'hôpital.

Début le 11 mai, par vomissements et rachialgie. Éruption le 15 mai.

Variole confluente d'emblée, à tendances hémorrhagiques.

Epistaxis, légère hématurie.

Le 18, hémorrhagie gingivale; l'état général semble bon.

Le 19, la figure est transformée en un lac purulent sans gonflement. Peu de délire.

Le malade meurt le 20 mai, T. 37°,6.

Autopsie. — Le sang du cœur, semé deux heures après la mort, donne du streptocoque en culture pure.

La moelle des fémurs est jaune, graisseuse, et l'on trouve seulement par places, sur les coupes, quelques cellules autour des vaisseaux. Les éléments cellulaires sont si rares, qu'on n'a pu faire de frottis. Ces éléments sont des mononucléaires et quelques cellules conjonctives. Il n'y a pas de cellules granuleuses.

Absence de microbes dans les coupes.

La veille de la mort, l'on trouve dans le sang :

Globules blancs 4 428

Pourcentage :

Polynucléaires	14,79
Mononucléaires	39,44
Grands mononucléaires	2,82
Globulins	2,82
Éosinophiles	5,63
Mononucléaires neutrophiles	24,65
Mononucléaires éosinophiles	4,22
Formes d'irritation de Türck	5,63

On a vu cinq globules rouges à noyau dans les préparations colorées.

Obs. V. — Ros..., 53 ans, entré à l'hôpital le 20 juin. Début le 15 juin, par phénomènes généraux, apparition de l'éruption le soir même.

Éruption sort mal, n'est pas encore vésiculeuse à son entrée. T. 40°.

Hémorrhagies multiples: épistaxis, purpura, grains de tabac palatins.

Meurt le 21 juin.

A l'*autopsie*, le sang n'a pas donné de cultures.

La moelle des os est jaunâtre. L'examen des coupes montre que les cellules sont peu nombreuses. Cependant les travées sont épaissies fortement par une grande quantité d'une substance amorphe, qui prend les différents colorants et au sein de laquelle sont plongées les cellules. Il existe de plus des lésions vasculaires très marquées (artérite et phlébite). Autour des vaisseaux le tissu conjonctif est épaissi, et les cellules médullaires sont entremêlées à ce tissu. Ce sont des mononucléaires de

différents volumes, des polynucléaires plus abondants que d'ordinaire, qui se colorent de façon peu distincte : les granulations se voient mal ou pas du tout ; la nucléine du noyau, et le noyau lui-même sont diffus ; les cellules sont nécrosées en masse.

La veille de la mort, il y avait 11 836 globules blancs dans le sang.

Pourcentage :

Polynucléaires	66,67
Mononucléaires	15,75
Grands mononucléaires	6,30
Éosinophiles	0,52
Mononucléaires neutrophiles	4,98
Mononucléaires éosinophiles	0,27
Globulins	0,52
Formes de transition neutrophiles	3,94
Formes d'irritation de Turck	1,05

On a vu trois globules rouges à noyau.

C. — *Varioles hémorrhagiques.*

Obs. VI. — Lon..., 34 ans, entrée à l'hôpital le 22 juin. Début le 18. Éruption sort très mal et semble discrète le 22 juin.

Hémorrhagies nasales, gingivales, utérines très abondantes.

L'éruption apparaît mieux le 25 ; le 28 juin, jour de la mort, elle est confluente ; les hémorrhagies n'ont pas cessé. T. 40°,7.

Le sang du cœur a donné dans les cultures du streptocoque.

A l'*autopsie*, la moelle osseuse est rouge, et même diffluente. L'étude topographique de cette moelle montre que les cellules sont moyennement abondantes. En certains points, on trouve des amas de substance amorphe, donnant une grande épaisseur aux travées. On devine, par place, des restes de globules rouges, provenant d'hémorrhagies, qui se décèlent aussi par des amas de pigment noir. Les vaisseaux sont lésés (artérite et phlébite) ; dans certaines régions, les cellules de la moelle sont séparées par un réseau assez épais à mailles fines. A ce niveau, les éléments cellulaires sont peu distincts. Ils sont très altérés : il y a des lésions de nécrose très profonde (dissolution et fragmentation du noyau).

Dans les coupes colorées à la thionine, on trouve de très volumineux cocci, disposés en chaînettes ou en diplocoques, comme on le reconnaît à la périphérie des agglomérations microbiennes. En effet, on trouve des capillaires entiers thrombosés et bourrés de microbes sur une longue étendue.

Les cellules sont difficiles à classer, à cause des lésions qu'elles présentent. Ce sont des mononucléaires à protoplasma plus ou moins abondant, contenant, la plupart, des granulations neutrophiles. Il y a

quelques formes de transition et quelques polynucléaires. Les globules rouges à noyau sont rares. Nous n'avons pas vu d'éosinophiles.

La veille de la mort, les globules blancs du sang s'élevaient au nombre de 7085.

Pourcentage :

Polynucléaires	48,76
Mononucléaires	33,26
Grands mononucléaires	6,20
Éosinophiles	1,24
Mononucléaires éosinophiles	0,21
Mononucléaires neutrophiles	0,83
Formes de transition neutrophiles	1,42
Globulins	2,29
Formes d'irritation de Turck	4,55
Plasmazellen	1,24

On a vu deux globules rouges à noyau

Obs. VII. — Gour..., 30 ans, entrée à l'hôpital le 17 mars.

Début le 16 mars. Éruption le 17 mars.

Variole hémorrhagique, éruption confluente. T. 40°.

Grosses hématuries et métrorrhagies. Mort le 22 mars, par syncope.

On n'a pas semé le sang du cœur.

A l'*autopsie*, la moelle est rouge avec quelques points blancs.

L'examen des coupes montre que la prolifération est peu marquée dans certaines régions; dans d'autres parties, il existe des amas de cellules plus considérables. Par places, on trouve des lacs de sang infiltrant les travées.

Les éléments cellulaires sont constitués par des mononucléaires avec ou sans granulations. Quelques-uns contiennent des granulations basophiles, à reflets rougeâtres par la thionine. Il y a beaucoup de globules rouges et des globules nucléés. Pas de polynucléaires ni de mononucléaires éosinophiles.

On voit quelques rares cocci dans les coupes.

La veille de la mort, la numération des globules blancs donnait :

Globules blancs : 6015.

Pourcentage :

Polynucléaires	45,64
Mononucléaires	35,95
Grands mononucléaires	5,74
Globulins	0,72
Éosinophiles	0,35
Mononucléaires neutrophiles	9,80
Mononucléaires éosinophiles	1,80

On a trouvé sept globules rouges à noyau.

Obs. VIII. — Ha..., 24 ans, entrée le 4 mai à l'hôpital.

Début le 30 avril, éruption le 2 mai.

Variole hémorrhagique. Rash hémorrhagique sur tout le corps Quelques papules. Mort le 15 mai, à 4 heures du matin.

A l'*autopsie*, le sang du cœur, mis en culture deux heures après la mort, contenait du streptocoque à l'état de pureté.

La moellle du fémur était jaune, absolument graisseuse.

Les cellules sont extrêmement rares et il est impossible de faire des frottis.

On trouve seulement quelques mononucléaires de petites dimensions; quelques-uns sont dificiles à distinguer des globules rouges à noyau.

Le sang contenait de nombreux globules rouges à noyau et surtout des mononucléaires, granuleux ou non.

D. — *Varioles avec complications infectieuses.*

Obs. IX. — Guac..., 20 ans, entré à l'hôpital le 19 juin.

Début le 16 juin par rachialgie. Éruption cohérente le 18 et, secondairement, confluente.

L'éruption entre en suppuration le 23. T. 36°,6.

A partir de ce moment, la température s'élève constamment; le malade commence le 28 un phlegmon érysipélateux qu'on incise le 30 juin. T. 41°.

Mort le 1er juillet, probablement par myocardite. Le sang du cœur, semé après la mort, donne des colonies nombreuses de streptocoque.

A l'*autopsie*, la moelle des os est jaune, huileuse, avec quelques points rouges. Elle présente par places une prolifération assez active; en d'autres régions elle est presque normale.

Les capillaires contiennent une quantité considérable de sang; il semble même qu'il y ait des points hémorrhagiques. On trouve en outre des amas de pigment noir, les uns volumineux, les autres petits.

Le tissu médullaire contient un assez grand nombre de cellules géantes de moyennes dimensions, dont le noyau et le protoplasma se colorent vivement par le triacide. Les autres formes cellulaires sont des mononucléaires de différents volumes, sans granulations ou à granulations neutrophiles. Nous n'avons pas trouvé de polynucléaires ni de mononucléaires éosinophiles. Les polynucléaires neutrophiles sont aussi très rares. Il existe des lésions cellulaires peu intenses. Il n'y a pas de microbes dans les coupes.

Obs. X. — Deb..., 37 ans, entré le 3 avril. Variole cohérente confluente.

Pneumonie à la base droite. Myocardite. T. 41°. Mort le 3 avril dans la nuit.

On n'a pas semé le sang du cœur après la mort, mais les frottis faits avec la pulpe splénique renferment des millions de pneumocoques. Pas de microbes dans les frottis de la moelle.

A l'*autopsie*, la moelle est jaune avec quelques points rouges; elle n'est pas proliférée dans l'ensemble. Cependant, en deux points, les cellules sont si abondantes que les aréoles graisseuses ont disparu.

On voit quelques cellules géantes de dimensions relativement petites, des mononucléaires de différents volumes, dont les granulations ne sont pas nettes. Outre la disparition des granulations, on note des lésions de dissolution du noyau. Il existe en assez grand nombre des cellules plates du tissu conjonctif. Enfin on constate des amas de pigment, libre ou contenu dans des cellules.

Obs. XI. — Desv..., 5 mois, entrée le 31 mai, avec une variole qui sort mal. T. 38°,5. Fait une double broncho-pneumonie, qui cause la mort avec 42°, le 4 juin. Légère métrorrhagie le 4 au matin.

Le sang du cœur a donné dans les cultures du streptocoque.

A l'*autopsie*, la moelle est rouge. Sur la coupe, elle est constituée par une nappe de cellules; il n'y a plus une seule aréole graisseuse. On voit déjà à un faible grossissement que cette moelle est nécrosée; les cellules sont indistinctes, sauf en un point où existe un réseau fibrillaire épais. La moelle contient de gros mononucléaires réunis en amas, et des cellules dont les noyaux sont altérés, fragmentés, réduits parfois en poussière; elle renferme quelques cellules géantes et quelques macrophages. Il est impossible de distinguer, dans cette masse, des cellules granuleuses. En outre, de nombreux noyaux sont en voie de dissolution. Les régions où les éléments sont relativement épargnés, présentent des cellules en division indirecte. Il existe des amas de microbes.

La veille de la mort, on trouva 18 500 globules blancs.

Pourcentage :

Polynucléaires.	14,25
Mononucléaires	66,29
Grands mononucléaires	4,75
Mononucléaires neutrophiles	2,03
Globulins	1,81
Eosinophiles.	0,45
Formes de transition neutrophiles.	0,45
Formes d'irritation de Turck	9,97

On a trouvé quatre globules rouges à noyau.

Obs. XII. — Char..., 13 mois, enfant non vacciné, entre le 11 mai à l'hôpital.

Début de l'éruption le 6 mai. Variole cohérente à la face T. 38°,6.

Le 14 commence une broncho-pneumonie. T. 40°,2. Mort le 16 au matin.

A *l'autopsie*, le sang du cœur n'a pas cultivé.

La moelle osseuse est rouge et montre, sur les coupes, un nombre considérable d'éléments cellulaires. On trouve quelques rares cellules géantes, un grand nombre de mononucléaires avec ou sans granulations éosinophiles ou neutrophiles, souvent difficiles à distinguer. La forme cellulaire qui domine est un mononucléaire à gros noyau, à peine entouré de protoplasma indifférent, et non granuleux. On constate aussi quelques formes d'irritation. Les éléments polynucléés sont absolument exceptionnels. Il y a enfin un grand nombre de globules rouges et d'hématies nucléées. Quelques-unes contiennent plusieurs noyaux et sont en caryocinèse.

La veille de la mort, on compte 26 836 leucocytes.

Pourcentage :

Polynucléaires	20,98
Mononucléaires	59,93
Grands mononucléaires	3,75
Globulins	0,37
Éosinophiles	»
Mononucléaires éosinophiles	3,75
Mononucléaires neutrophiles	5,34
Formes de transition neutrophiles	1,02
Formes d'irritation de Turck	4,86

Il y avait dans les préparations deux globules rouges à noyau.

Obs. XIII. — Chel..., 3 ans, entré à l'hôpital le 29 avril, non vacciné. Éruption datant du 27.

Variole confluente à la face.

Le 30 avril, broncho-pneumonie.

Mort le 1er mai.

Le sang du cœur n'a pas été semé.

A l'autopsie, la moelle est rouge. Elle présente des cellules abondantes dans certains points, beaucoup moins en d'autres. Il existe des lacs sanguins dans certaines régions.

Les cellules les plus nombreuses sont des mononucléaires avec peu de protoplasma et un noyau sans granulations. On trouve de plus des mononucléaires neutrophiles ou éosinophiles faciles à différencier. Les polynucléaires sont tout à fait exceptionnels. Nombreux globules rouges et globules rouges à noyau.

Lésion de dissolution nucléaire marquée.

Numération des globules blancs : 9 372 la veille de la mort.

Pourcentage :

Polynucléaires	40,20
Mononucléaires	38,40
Grands mononucléaires	5,80
Mononucléaires neutrophiles	5,80

Mononucléaires éosinophiles	0,40
Globulins	0,80
Formes de transition neutrophiles	2,60
Formes d'irritation de Turck	4,00
Éosinophiles.	2,00

Cinq globules rouges à noyaux.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XI

FIG. 1. — Coupe de la moelle des os vue à l'immersion (Oc. 3. obj. 1/18 imm. Sirassnie).

En haut, en allant de gauche à droite, on trouve quelques globules rouges, des hématies nucléées, un mononucléaire neutrophile, un éosinophile adulte, un mononucléaire non granuleux ; à l'extrémité droite un mononucléaire neutrophile et une cellule géante à noyau très découpé.

Dans le restant de la planche, ce sont les mêmes éléments qu'on retrouve. Il n'y a pas de polynucléaires neutrophiles. Au-dessus de l'angle inférieur gauche un mononucléaire. à double noyau, dont la caryocinèse se termine: vers le centre de la figure, un mégacaryoblaste, dont une partie du noyau se détache pour former une cellule isolée.

Ce sont les mononucléaires à protoplasma fortement coloré, non granuleux, qui sont les plus abondants.

FIG. 2. — Leucocytes du sang.

De gauche à droite : 1[re] ligne. Un polynucléaire neutrophile, deux mononucléaires neutrophiles, une forme de transition neutrophile, un globule rouge à noyau en état de division multiple (coloration au triacide d'Ehrlich).

2[e] *ligne :* Un mononucléaire éosinophile, un polynucléaire éosinophile, un mononucléaire éosinophile, deux globules rouges à noyau, dont le premier en caryocinèse (coloration au triacide).

3[e] *ligne :* Deux grands mononucléaires, et deux cellules d'irritation de Türck (coloration à la thionine).

4[e] *ligne :* Un mononucléaire à granulations basophile, un polynucléaire basophile, un grand mononucléaire (coloration à la thionine).

II

SUR L'HISTOLOGIE DE LA RATE NORMALE

PAR

M. DOMINICI

Cet article n'est pas rédigé dans le but d'exposer d'une façon complète les résultats fournis jusqu'ici par l'étude de la rate envisagée à l'état de repos. Il n'est que le simple prélude de la description des transformations extraordinaires que subit le tissu splénique du lapin adulte infecté par le bacille d'Eberth ou anémié par des saignées répétées. Ces réactions sont certainement très complexes. Néanmoins j'essaierai de démontrer dans de prochains mémoires qu'il est possible d'en ramener la définition à une formule très simple. De cette formule je déduirai une conception nouvelle de la structure de la rate, objet de tant de discussions.

Je me contenterai donc de dessiner à grands traits, dans le présent mémoire, la conformation histologique normale de la rate des mammifères (du lapin adulte en particulier) à seule fin de décrire le canevas où peuvent naître et s'entremêler les tissus les plus riches et les plus variés sous l'influence de divers états morbides[1].

I. — TOPOGRAPHIE HISTOLOGIQUE DE LA RATE ET CIRCULATION SPLÉNIQUE

Examinons à un faible grossissement une surface de section de la rate d'un lapin de 2 à 3 kilogrammes en état de

1. On pourra trouver dans l'article remarquable de BONNE (Histologie de Renaut, t. II, f. 2) des détails complémentaires à ceux que renferme ce mémoire, détails concernant la bibliographie.

santé normal. Nous verrons se dessiner sur un fond rouge richement vascularisé des nodules arrondis et blancs. Ce sont les follicules de Malpighi, corpuscules formés par du tissu lymphoïde.

La rate paraît donc constituée à première vue par un appareil folliculaire de nature lymphoïde immergé dans une pulpe sanguine.

Étudions la rate après fixation puis coloration différen-

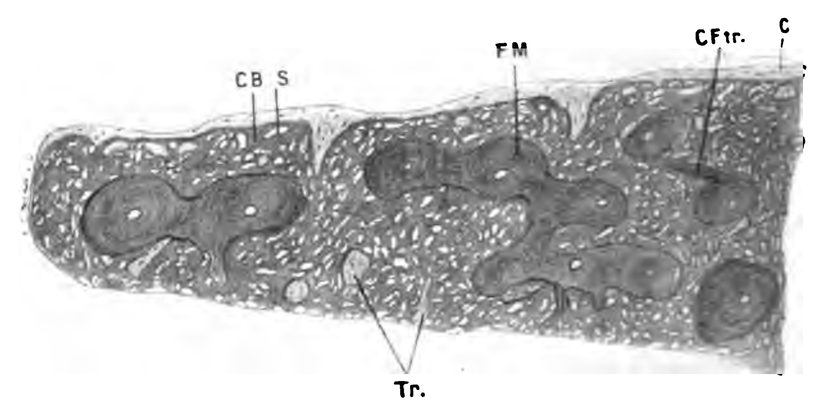


Fig. 1. — Vue d'ensemble d'une partie de la rate d'un lapin adulte.

FM, Groupe de follicules de Malpighi montrant les sections transversales de 4 artérioles; 2 artérioles réunissant 2 follicules voisins sont coupées longitudinalement et se montrent sous forme de fentes. *C*, Capsule. *Tr*, Travée capsulaire. *CFtr*, Cordon folliculaire transversal ou d'union réunissant deux follicules.

Entre la capsule et les follicules se montre la pulpe creusée de sinus *S* entre lesquels apparaît une gangue grisâtre. Cette gangue est formée par le tissu lacunaire de la pulpe et les coulées qu'elle forme entre les sinus sont les cordons de Billroth (Dessin schématique).

tielle, celle que peuvent donner par exemple l'éosine orange et le bleu de toluidine.

Les principaux linéaments du tableau histologique seront les suivants (fig. 1 et 2).

1° Sur un fond panaché d'orangé rouge et de violet se détachent vivement en bleu sombre des nodules plus ou moins arrondis. Ces nodules arrondis sont les follicules de Malpighi, représentés essentiellement par la surface de section d'une artère entourée d'un manchon de tissu lymphoïde.

Ces follicules sont le point de départ de bandes de tissu de même nature formant soit des traverses les unissant les uns aux autres, soit des expansions ramifiées allant vers la capsule et ses prolongements. Ces irradiations constituent les cordons folliculaires. *Follicules et cordons folliculaires représentent le système folliculaire de la rate ;*

2° Des travées irrégulières de coloration rose découpent

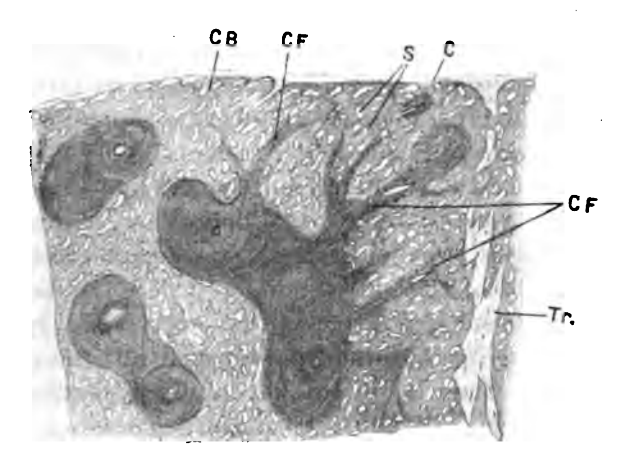


FIG. 2. — Schéma d'une portion de rate du lapin adulte où se voient :

1° Capsule *C* et travées capsulaires *Tr*; 2° Follicules de Malpighi *FM* et cordons folliculaires, *CF* ; 3° Pulpe formée par les sinus *S*, creusés dans le tissu lacunaire, tissu qui, dans les espaces compris entre les sinus, constitue les cordons de Billroth *B*.

La préparation est surtout intéressante en raison du nombre des cordons folliculaires terminaux *CF*, qui du groupe folliculaire central irradient vers la capsule *C* et le volumineux septum capsulaire *Tr*. Ces expansions du tissu folliculaire s'épuisent dans le tissu lacunaire de la pulpe avant d'atteindre la capsule en ses travées.

le tissu splénique dans tous les sens et leur présence est l'indice d'une ébauche de lobulation. Elles ont des bords nets, elles sont ponctuées en stries de noyaux clairs ou foncés, elles se rattachent à la sertissure que forme la capsule dont elles ne sont que des prolongements.

Ce sont les *Septa capsulaires;*

3° Entre la capsule et les septa d'une part, le système folliculaire d'autre part, est une région, *région de la pulpe*, creusée de nombreux sinus veineux plongés dans une gangue à structure lacunaire. Les sinus de la pulpe apparaissent sous l'aspect de volumineux orifices criblés de points

rouges. Le tissu lacunaire intermédiaire forme une sorte de lacis de coloration violacée constituant le système des *cordons de Billroth.*

Tracer ainsi le plan de structure fondamental de la rate, c'est accorder la prééminence à son appareil vasculaire sanguin, au point de vue descriptif tout au moins. Nous allons en exposer brièvement la distribution.

A. *De la circulation sanguine de la rate.* — Au niveau du hile allongé de la rate, l'artère splénique est divisée en branches indépendantes qui sont disposées en série linéaire suivant un plan parallèle au grand axe de l'organe. Chacune de ces branches est terminale (Assolant). Elle se distribue à une portion restreinte du territoire splénique et après dichotomisation successive ou pénicillation sa terminaison est caractérisée par l'épanouissement d'une gerbe de fins capillaires artériels. Branche artérielle, artérioles secondaires sont engainés sur tout leur parcours par le tissu lymphoïde et leurs capillaires terminaux se dégagent de cette enveloppe pour s'ouvrir dans un système caverneux. Ce système caverneux appartient à la pulpe. Il est constitué : 1° par le réseau lacunaire ; 2° par les sinus.

Le réseau lacunaire est formé d'aréoles communiquant largement entre elles et dans toutes les directions, et ses mailles ont des dimensions égales ou supérieures à celles des capillaires ordinaires, inférieures à celles des sinus. Les sinus sont de vastes espaces limités par un endothélium continu sur une grande étendue. Ils sont plongés au sein du tissu lacunaire qui les environne de toutes parts, exception faite pour le cas où ils sont contigus suivant une partie de leur étendue à la capsule ou aux follicules. Les parois des sinus sont criblées d'orifices par lesquels ils communiquent avec les mailles du réseau lacunaire (Robin et Legros). Ainsi le contenu des capillaires artériels épandu dans les aréoles de ce réseau peut-il pénétrer dans les sinus après avoir suivi une voie compliquée. Parfois le trajet est plus simple. Alors un capillaire aborde directement la paroi d'un sinus et la perfore (Kultchisky, rate du *Putorius vulgaris*).

Que représentent ces sinus ? Les origines du système

veineux intra-splénique. Les veines qui leur font suite après avoir côtoyé de préférence les travées venant de la capsule se rendent vers le hile d'où elles émergent en compagnie des artères. Là, veines et artères ne sont pas seulement contiguës, elles sont enrobées par une gaine conjonctive commune fournie par la capsule.

B. *Étude générale de la circulation lymphatique.* — Quelques troncs lymphatiques côtoient les artères et les veines au niveau du hile ; d'autres abordent la rate par le reste de sa surface. Les vaisseaux lymphatiques du hile sont-ils efférents, les autres sont-ils des vaisseaux afférents ? Il est encore impossible de donner une réponse à cette question, même en tenant compte des recherches de Kyber auquel nous devons la description des gaines lymphatiques situées autour de l'adventice des artères à leur entrée dans la rate. Une injection poussée dans ces voies lymphatiques aboutit au centre des corpuscules de Malpighi ; une injection poussée dans la capsule remplit des trajets communiquant avec les voies péri-artérielles.

Ces résultats nous donnent quelques aperçus sur la distribution de la canalisation lymphatique, ils ne nous renseignent pas sur son régime circulatoire. Quoi qu'il en soit, un fait fondamental est acquis : nous savons qu'il y a fusion des tissus lymphatique et sanguin au niveau de la pulpe, et c'est là un point que nous étudierons ultérieurement avec plus de soin.

C. *Exposé général de la circulation splénique.* — Avant d'approfondir davantage la structure de la rate, nous résumerons comme il suit les faits que nous venons d'exposer : Branches, rameaux, ramuscules artériels forment des canaux distincts engainés par du tissu lymphoïde jusqu'à leur terminaison dans la pulpe.

Jusque-là, en effet, artères et tissu lymphoïde étaient simplement intriqués tont en restant distincts. Au niveau de la pulpe ils se confondent suivant un processus que nous décrirons, en se continuant en le tissu lacunaire.

A ce niveau cesse la canalisation artérielle. Le sang et la lymphe s'épanchent librement dans le réseau lacu-

naire de la pulpe communiquant avec les vastes sinus veineux, origine des veines de la rate. Ainsi se reforme la canalisation efférente.

Mais les sinus qui drainent la pulpe, tout en étant des voies veineuses, représentent à la fois des vaisseaux sanguins efférents et un système de dérivation pour la circulation lymphatique intra-splénique.

II. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE DES TERRITOIRES SPLÉNIQUES

Nous avons dit que l'étude de la rate permettait de différencier à première vue trois grands territoires qui sont occupés : par la capsule, par le système folliculaire, par la pulpe. Ces divers territoires présentent des points de repère qui sont les artères des follicules, les septa capsulaires, les sinus de la pulpe, et chacun de ces points de repère est un véritable centre d'irradiation de tissu conjonctif réticulé les reliant à la face profonde de la capsule. Quelle est la structure exacte de ce tissu réticulé ? Est-il constitué par des fibres conjonctives disposées en une sorte de treillis sur lequel seraient moulées des cellules endothéliales (Ranvier) ? je ne saurais me ranger à cette opinion, et de même que His, Frey, Kölliker, Laguesse, je le considère comme une formation cellulaire pure. Des cellules fixes à corps grêle, renflées au niveau du point occupé par le noyau, s'étirent en prolongements anastomotiques unis par continuité de substance aux filaments anastomotiques des cellules voisines de nature identique. Ainsi est constituée une chaîne complexe dont les artères, les veines, les septa capsulaires forment l'armature. Mais si les éléments de ce squelette conjonctif sont modelés suivant un type défini, la disposition générale n'en est pas rigoureusement uniforme. Elle présente des conformations variables au niveau des zones folliculaires et de la pulpe, territoires dont nous allons nous occuper après avoir dit quelques mots de la structure de la capsule.

A. — *Capsule.*

La capsule est doublée à sa périphérie par l'endothélium péritonéal qui l'isole de la grande cavité séreuse. Une

mince couche de tissu lacunaire de la pulpe sépare sa face profonde des sinus les plus voisins à moins que ceux-ci ne lui soient directement contigus. Faisceaux fibreux de tissu conjonctif, réseau élastique, fibres musculaires lisses, s'entre-croisent pour constituer la capsule que sillonne un riche réseau veineux et lymphatique.

Les veines capsulaires s'anastomosent avec le système caverneux de la pulpe avec lequel les lymphatiques de l'enveloppe entrent aussi en relation. Ainsi que nous le verrons, du reste, les connexions histologiques reliant cette enveloppe au reste du tissu splénique sont encore plus intimes. Elles se font non seulement de vaisseaux à vaisseaux, mais de fibres à fibres, que celles-ci soient de nature conjonctive, musculaire lisse ou élastique. Ces connexions sont encore augmentées en raison des deux dispositions suivantes : 1° Au niveau du hile un prolongement de la capsule enveloppe les gros vaisseaux auxquels elle forme de véritables gaines communes à la fois aux artères et aux veines. Dès que les artères ont pénétré dans la rate, la gaine capsulaire les abandonne restant en contact avec les vaisseaux veineux dépourvus de parois propres dans le tissu splénique ; 2° de la face profonde de la gaine sphérique partent les septa dont nous avons parlé, septa cloisonnant incomplètement le parenchyme et formés, comme l'enveloppe dont ils émanent, de tissu conjonctif, de longues fibres musculaires lisses, d'un réseau élastique, de veines et de lymphatiques anastomosés d'une part avec les vaisseaux de l'enveloppe proprement dite, et d'autre part avec les lacunes de la pulpe.

B. — *Appareil folliculaire.*

Il est formé par les follicules de Malpighi et les cordons folliculaires.

Les follicules de Malpighi sont irrégulièrement répartis dans la rate et non pas localisés de préférence vers la corticalité comme les follicules clos des ganglions. Leurs dimensions sont variables ; ils sont tantôt isolés les uns des autres par la pulpe splénique, tantôt réunis par les cordons folliculaires. Leurs bords sont tantôt nettement arrondis, tantôt in-

complètement découpés; ils peuvent être lobés. Ces variations morphologiques sont subordonnées à la distribution du système artériel. Là où une artère est coupée perpendiculairement à sa direction, le follicule de Malpighi a l'aspect d'un noyau arrondi perforé par l'orifice du vaisseau. Là où une artère est coupée longitudinalement, le tissu lymphoïde engainant sera représenté par une bande allongée à grand axe parallèle à celui du vaisseau et ce vaisseau aura tantôt l'aspect d'un cylindre, tantôt celui d'une gouttière, suivant que le plan de section aura effleuré sa paroi ou en aura enlevé une portion.

Là enfin où une artère montrera une bifurcation ou sera trifurquée, le corpuscule malpighien sera bilobé ou trilobé. Les mêmes remarques s'appliquent aux cordons folliculaires. Suivant la distribution des artérioles terminales et des capillaires artériels dont ils sont les étuis, nous les voyons se dessiner sous l'aspect de cordons isolés ou de réseaux. Ces vaisseaux forment les pédicules qui les relient aux follicules, dont ils peuvent du reste paraître isolés en certains points de la coupe. Ils se terminent soit à la face profonde de la capsule, soit au cœur de la pulpe splénique, toujours au voisinage des sinus, en se confondant avec les cordons de Billroth.

1° Follicule de Malpighi. — Nous étudierons successivement : son axe artériel, son squelette conjonctif, les éléments inclus dans les mailles de celui-ci.

A. *Artère centrale.* — Vu sur une coupe perpendiculaire à sa direction, ce vaisseau est facilement reconnu.

La tunique interne, souvent plissée, est tapissée par un endothélium à noyaux bombés. La tunique moyenne est parsemée de noyaux clairs finement grenus, souvent onduleux, noyaux de cellules conjonctives et musculaires lisses. A un faible grossissement la périphérie du vaisseau paraît être brusquement circonscrite par une ligne ininterrompue.

En réalité, une portion de la tunique externe de l'artère est voilée par infiltration lymphoïde. Au tissu conjonctif fasciculé de l'adventice, s'est substitué un tissu conjonctif

réticulé et celui-ci fait corps avec le tissu de la tunique moyenne.

Il est impossible de tracer les limites externes de l'adventice ainsi modifiée, puisque le tissu dont elle est formée est en connexion avec le reste du tissu réticulé du follicule de Malpighi.

Le squelette conjonctif réticulé du follicule est donc amarré à l'axe vasculaire artériel et, de là, il se continue en un réseau compliqué jusqu'aux confins du territoire à structure lymphoïde.

B. *Tissu réticulé.* — Ainsi est constituée une sorte de système lacunaire à petites mailles; mais ces mailles, tout en communiquant entre elles et dans tous les sens, offrent cependant une certaine orientation. Elles s'aplatissent de manière à figurer des fentes concentriquement disposées autour de l'axe artériel, fentes dont les parois s'anastomosent entre elles en système de tente. (Armauer Hensen.)

De place en place, aux mailles sont interposés des espaces plus vastes, ébauche de sinus lymphatiques. Là, les cellules étoilées, très amincies et étalées, forment un véritable endothélium.

Il existe donc au niveau du follicule un système caverneux dont la structure rappelle celle du système caverneux de la pulpe puisqu'ils sont l'un et l'autre formés de lacunes et de sinus. Mais la question du contenu mise à part, ces deux systèmes se différencient à première vue par un agencement différent des travées conjonctives.

Au niveau du follicule elles sont tassées, et placées d'une façon concentrique, disposition régulière qu'interrompt de place en place le passage d'un capillaire artériel allant de l'artériole centrale vers la périphérie du follicule.

Comment s'établit la délimitation au niveau de la pulpe? Là où le corpuscule est côtoyé par un sinus de la pulpe, celui-ci tend à s'allonger parallèlement au bord incurvé folliculaire, c'est là une cause d'erreur, mais la fente veineuse est beaucoup plus grande que les lacunes et les sinus lymphatiques voisins.

Là où le follicule est directement en contact avec une

partie du réseau lacunaire de la pulpe, l'irrégularité de distribution des aréoles de celle-ci tranche immédiatement avec l'ordination systématique des fentes lymphatiques malpighiennes.

Sur les préparations colorées, l'opposition est telle entre les deux territoires, qu'il est inutile de se livrer à une investigation approfondie. Le follicule forme une véritable éponge bourrée d'éléments ayant une grande affinité pour les colorants basiques, aussi est-il fortement teinté en bleu par ceux-ci, tandis que la pulpe adjacente offre une coloration violacée.

C. *Eléments mobiles du follicule.*—Les cellules les plus caractéristiques du follicule peuvent y séjourner et s'y multiplier, mais à des degrés plus ou moins marqués elles sont douées de la propriété migratrice. Ce sont des mononucléaires de taille variable, dont nous ne ferons pas une étude complète, car la mise au point de la structure de la rate ne sera possible qu'après l'exposé des réactions que cet organe présente au cours des états infectieux et anémique.



FIG. 3. — Quelques éléments d'un follicule.

I, Deux lymphocytes ordinaires, souche des mononucléaires à protoplasma clair de la lymphe et du sang. I', Cellules génératrices de ces lymphocytes en karyokinèse.
II, 3 lymphocytes à types de plasmazellen jeunes.

α) Parmi ces mononucléaires nous distinguerons de prime abord trois variétés principales qui sont : les lymphocytes, les grands mononucléaires, les macrophages.

Les *petits mononucléaires* ou lymphocytes ont un noyau dont les dimensions sont relativement considérables par rapport à celles du protoplasma. Dans ce noyau existent un ou deux grains de chromatine centrale reliés par de fins tractus

à une membrane nucléaire nettement accusée, ayant la forme d'une couronne ornée, suivant sa circonférence, de petits nodules chromatiniens saillants en dedans. Le protoplasma environnant est à peine visible et plus ou moins basophile.

Il existe deux variétés principales de lymphocytes. Les uns possèdent un noyau fortement ponctué de gros grains très basophiles et leur protoplasma est intensément teinté

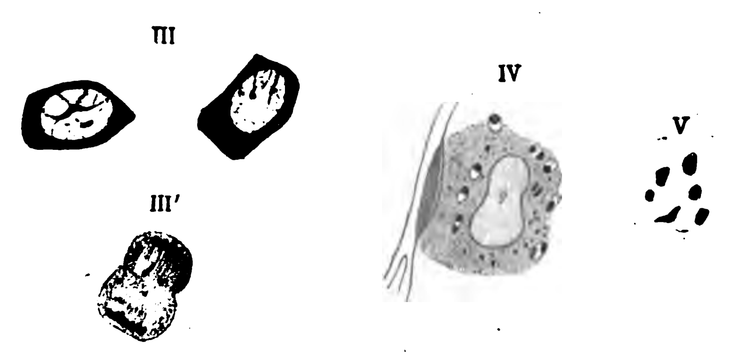


Fig. 4. — Quelques éléments d'un follicule.

III, Deux mononucléaires à protoplasma basophile, grands mononucléaires basophiles du tissu lymphoïde. III', Cellule génératrice en kariokynèse.
IV, Un macrophage reconnaissable ici à son noyau pâle entouré de tingible Korpers.
V, Groupe d'hématoblastes de Hayem, globulins de Donné.

par les bleus basiques. Ce sont les lymphocytes souches de plasmazellen. Aussi, comme Marshalko, j'admets la possibilité d'une transformation de lymphocytes en plasmazellen, mais ce rôle n'est dévolu qu'à des lymphocytes particuliers. Ceux-ci sont-ils les mononucléaires opaques de M. Hayem? Je le crois.

L'autre variété de lymphocytes est représentée par des éléments plus clairs dans toutes leurs parties, bien que leur protoplasma soit légèrement basophile comme l'a vu Ehrlich. Ils se transforment par accroissement de leur taille en les mononucléaires dits à protoplasma clair[1] de la lymphe et du sang, et cette évolution se fait surtout dans les vaisseaux périphériques après leur sortie des follicules.

1. Les mononucléaires dits à protoplasma clair se transforment en macrophages d'un type particulier que je décrirai plus tard, là où se produisent des phénomènes d'apport sous l'influence de l'infection locale.

β) Les grands mononucléaires ont une taille égale ou supérieure à celle des plus grands mononucléaires du sang circulant. Ils sont caractérisés par un protoplasma basophile homogène ou grenu, un noyau vésiculeux clair, centré par un ou deux grains de chromatine volumineux. Ceux-ci sont souvent réunis par une mince traverse barrant le noyau. Ils sont le centre d'irradiation d'un très fin réseau chromatinien allant se fixer à une bordure nucléaire renflée de très minces nodosités disposées en couronne. Je me contente pour l'instant de les dénommer grands mononucléaires basophiles du tissu lymphoïde (Polyéidocytes de Darier).

γ) *Macrophages*. — Ces éléments sont au repos ou en état d'activité. Au repos, ils ont un protoplasma transparent, *légèrement acidophile*, un noyau vésiculeux très clair, arrondi, onduleux, parfois incurvé. Un nucléole très peu coloré est le centre d'irradiation d'un fin treillis chromatinien allant rejoindre une membrane nucléaire fine, mais accusée par un contour précis.

A l'état d'activité, le protoplasma des macrophages situés dans les follicules se montre sous deux aspects principaux : *a*) il est bourré de granulations irrégulières, volumineuses, souvent colorées en vert intense par le bleu de toluidine, ou ocreuses; *b*) il est occupé par de petits corps arrondis, très fortement basophiles, tingible-Korpers, au sujet de la signification desquels je m'entends avec Benda, Bezançon et Labbé qui les considèrent comme des reliquats de la destruction des leucocytes. La raison pour laquelle on a longtemps discuté à propos de leur signification est que le corps des macrophages est très délicat et souvent méconnaissable. Néanmoins on trouvera, en examinant les préparations avec attention, l'amas des tingible-Korpers groupé autour du noyau vésiculeux d'un macrophage.

δ) *Hématoblastes*. — Aux éléments dont j'ai fait jusqu'ici l'énumération, je joindrai les globulins de Donné ou *hématoblastes* de Hayem. Ce sont des corpuscules pâles, fragments arrondis de protoplasma légèrement teinté de bleu ou de violet, de gris en général par les bleus basiques, identiques en un mot aux hématoblastes de Hayem, plaquettes de fibrine

de Ranvier, plaquettes de Bizzozero, globulins de Donné figurant en proportion considérable dans le tissu lymphoïde.

C'. *Origine des éléments mobiles du follicule.* — Quelle est l'origine de ces cellules et organismes?

Toutes les cellules en question peuvent subir la division directe.

Les lymphocytes, les grands mononucléaires à protoplasma basophile homogène se divisent par karyokinèse.

Ces faits ont été reconnus par Flemming d'abord, étudiés ensuite par Bezançon et Labbé, par Benda, etc.

Au moment où un mononucléaire du follicule va se diviser par karyokinèse, son protoplasma s'éclaircit, son noyau se fonce. Les portions basophiles du protoplasma se résolvent en grains très fins. Alors seulement le protoplasma de ces mononucléaires devient nettement granuleux, il est, je le répète, homogène ou grenu à l'état statique.

Les lymphocytes dérivent de petites cellules en mitose, les grands mononucléaires dérivent de grandes cellules en mitose. Appelons avec Benda les cellules génératrices lymphogonies. Flemming me paraît avoir indifféremment subordonné la genèse de tous les mononucléaires du follicule à la division indirecte des grandes lymphogonies. Il y a là une erreur, me semble-t-il. Les petits mononucléaires ne naissent pas des mêmes lymphogonies, pour employer le terme de Benda, que les grands mononucléaires.

Les lymphogonies sont parfois disposées en groupes : centres germinatifs de Flemming situés en général près du centre du follicule (Flemming, Bezançon-Labbé).

En ce qui concerne les hématoblastes de Hayem, je dirai qu'ils sont des bourgeons protoplasmiques détachés du corps des lymphocytes souches des mononucléaires ordinaires du sang et de la lymphe. Ainsi peut-on s'expliquer pourquoi M. Malassez a constaté que le protoplasma de ces éléments présentait des réactions histo-chimiques identiques à celles qui caractérisent le protoplasma de certains leucocytes.

Quant aux macrophages adultes des follicules de la rate, certains dérivent par transformations *in situ* de quelques-uns des lymphocytes, souche des mononucléaires clairs dont

nous avons parlé, éléments qui accomplissent dans ce territoire spécial la totalité de leur évolution. Mais je fais toutes sortes de restrictions au sujet de la nature réelle de la plupart des véritables macrophages de la rate. Cette question ne pourra être étudiée que dans de prochains mémoires, je le répète.

En résumé, à l'examen du corpuscule de Malpighi nous nous trouvons en présence d'un amas de cellules rondes logées dans les mailles d'un tissu conjonctif réticulé. Entre ces cellules rondes apparaissent des noyaux clairs, allongés, finement grenus, noyaux de cellules conjonctives.

D'autres noyaux pâles, rarement allongés, vésiculeux, volumineux, appartiennent aux macrophages adultes au repos, acccolés aux trabécules conjonctives.

Sur ce fond pâle tranchent nettement les lymphocytes groupés en général au centre du follicule et autres éléments à noyaux fortement ponctués et de taille différente que nous avons signalés (mononucléaires basophiles).

Encore plus foncés seront les tingible-Korpers de Flemming, les noyaux des mononucléaires aux diverses phases de la karyokinèse.

2° Cordons folliculaires. — Les cordons folliculaires sont ces travées formées d'un tissu identique à celui du follicule de Malpighi engainant les artérioles ultimes ou les branches anastomotiques jetées entre artères des follicules voisins. Ils forment donc tantôt de véritables traverses conjoignant des follicules, tantôt un lacis indépendant en apparence, tantôt un prolongement terminal d'un follicule.

Alors leur origine est au niveau d'un follicule, leur terminaison se fait au voisinage des sinus sanguins, de la capsule ou de ses septa, points où ils se continuent en les cordons de Billroth de la pulpe. Ils sont centrés par une artériole ou un capillaire artériel visibles sur la coupe, à moins que le plan de section ne passe en dehors du vaisseau (fig. 5).

Comment se fait le passage du follicule de Malpighi au cordon folliculaire? Par continuité d'une branche émanant de l'artériole du follicule, en celle qui occupe le cordon folliculaire, par prolongement du tissu lymphoïde du follicule

en la masse du cordon folliculaire. La structure de celui-ci est donc calquée sur celle du corpuscule malpighien. La dimension du vaisseau engainé est plus mince, sa lumière est moindre, mais le trajet en est toujours reconnaissable grâce à la rangée des cellules endothéliales allongées et volumineuses. Le tissu engainant est lui aussi moins abondant. En effet, au prorata de sa pénétration dans la rate l'artère se dépouille des éléments constituant son enveloppe par continuité de son tissu avec le squelette conjonctif ambiant et essaimement de ses fibres musculaires lisses Il en de même des éléments mobiles, de la gaine lymphoïde, qui se déversent dans les mailles de la pulpe par les interstices situés sur les flancs des cordons folliculaires. Ainsi des artérioles se montrent-elles en certains points presque complètement dénudées de leur manchon adénoïdien. Parfois même le réticulum de la pulpe s'insère directement sur l'adventice de capillaires artériels terminaux suivant le processus décrit par M. Ranvier à propos des rapports existant entre le tissu réticulé et les parois des capillaires.

En général, ainsi que nous l'avons dit, à sa terminaison le cordon folliculaire se perd dans les cordons de Billroth de la pulpe, qui sont les coulées du tissu lacunaire entourant les sinus. A ce niveau, nous voyons le cordon folliculaire : 1° présenter des contours latéraux moins précis; 2° perdre sa canalisation artérielle; 3° se confondre sans ligne de démarcation apparente avec le tissu des cordons de Billroth.

C. — *Pulpe splénique.*

La pulpe splénique est la portion de la rate comprise entre les follicules et les cordons folliculaires d'une part, la capsule et ses prolongements d'autre part. Elle est constituée par un système caverneux, formé de lacunes et de sinus comme nous l'avons dit.

Plus ou moins béants à la coupe, les sinus sont arrondis ou allongés en forme de fentes, offrant des contours réguliers ou déchiquetés. Ils sont adjacents, les uns aux îlots du système folliculaire, les autres à la capsule et à ses prolongements, ou bien enfin ils sont plongés en plein tissu lacunaire.

A la base de ce tissu compliqué, nous retrouvons encore la cellule conjonctive étoilée. Limitant par son corps et ses prolongements ramassés des mailles de petite dimension, elle forme les parois des lacunes. Circonscrivant par son corps aplati et ses prolongements étirés de plus larges espaces, elle limite les sinus dont elle constitue l'endothélium. Du corps et des expansions de ces cellules, partent des filaments

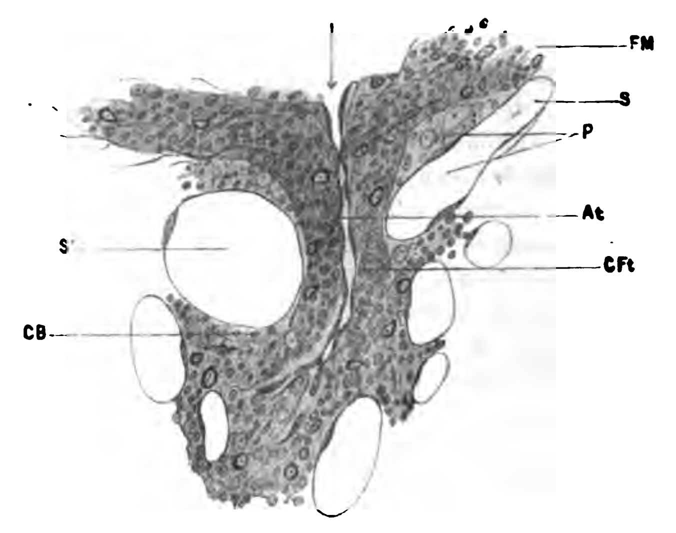


Fig. 5. — Limite du corpuscule de Malpighi et cordon folliculaire de terminaison.

FM, Limite d'un corpuscule de Malpighi.

P, Pulpe formée par les sinus *S* et les cordons de Billroth. Le sinus S est séparé du follicule par un cordon de Billroth ou tissu lacunaire de la pulpe sur une partie de son tendue, il lui est contigu en haut et à droite.

At, Artériole terminale allant du follicule dans la pulpe. Elle est reconnaissable à ses grandes cellules endothéliales. Elle sert d'axe à un cordon folliculaire terminal *CFt*. Celui-ci est reconnaissable à la présence de son axe vasculaire, à l'accumulation plus marquée des globules blancs à son niveau. Mais ceux-ci tendent à s'évacuer dans le tissu lacunaire voisin sur les bords du cordon folliculaire. A sa terminaison se dissocient les cellules endothéliales de l'artère et le tissu du cordon folliculaire ne peut être différencié de celui des *CB*.

d'union par lesquels elles sont jointes les unes aux autres.

Aussi voyons-nous les cellules endothéliales d'un sinus soudées aux cellules endothéliales d'un sinus voisin, par des travées d'union, les cellules du tissu lacunaire anastomosées entre elles, et enfin les endothéliums des sinus et des trabécules du réseau lacunaire reliés entre eux de même façon.

Mais les diverses parties du système lacunaire ne communiquent pas seulement entre elles de travée à travée, mais encore de maille à maille. De même, sinus et lacunes s'ouvrent les uns dans les autres, par les vastes orifices décrits par Legros et Robin.

Ce vaste système communiquant est en connexion intime avec les régions limitantes capsulaire ou folliculaire.

a) *Connexions de la pulpe et des régions adjacentes.* — Que la capsule ou ses prolongements soient en contact avec les sinus ou les lacunes de la pulpe, les fibrilles conjonctives capsulaires se rendent aux parois de ces cavités. Fibres musculaires lisses et élastiques émanant de cette enveloppe et des septa s'éparpillent dans le système caverneux splénique pour aller se reconstituer autour des artères.

Ainsi s'explique la synergie fonctionnelle motrice de toutes les parties de la rate, appareil éminemment dilatable et contractile. Cette synergie est encore assurée par une égale répartition de nerfs moteurs amyéliniques envoyant leurs plexus aussi bien autour des artères que de la surface des travées de fibres musculaires lisses de la capsule et de la pulpe (Kölliker).

Au voisinage des follicules et des cordons folliculaires : les rapports sont non moins intimes, puisque lacunes et sinus de la pulpe s'anastomosent, de travée à travée, avec les cellules conjonctives du tissu adénoïde et que les cavités des deux régions sont communicantes.

Il est facile de comprendre le passage du cordon folliculaire au cordon de Billroth, en ce qui concerne la continuité des cellules étoilées, du tissu adénoïdien et des cellules étoilées du tissu de la pulpe. Plus difficile à saisir est le mécanisme en vertu duquel se produit la fusion entre le tissu artériel et le tissu lymphoïde du cordon folliculaire à la limite du système folliculaire et de la pulpe. Il sera explicable eu égard aux conditions suivantes : 1° tout capillaire est limité par des cellules endothéliales fusionnées entre elles par leur réseau protoplasmique; 2° le dallage ainsi formé peut se disjoindre par écartement des cellules endothéliales voisines; 3° les capillaires artériels terminaux de

la rate sont ainsi fenêtrés, et ces fenêtres s'ouvrent dans les aréoles du tissu lacunaire ambiant; 4° les cellules endothéliales sont des cellules conjonctives, et en cette qualité elles s'anastomosent avec les travées du réticulum conjonctif de la rate; 5° quand un capillaire artériel perfore une veine, il y a là une anastomose particulière entre deux variétés de

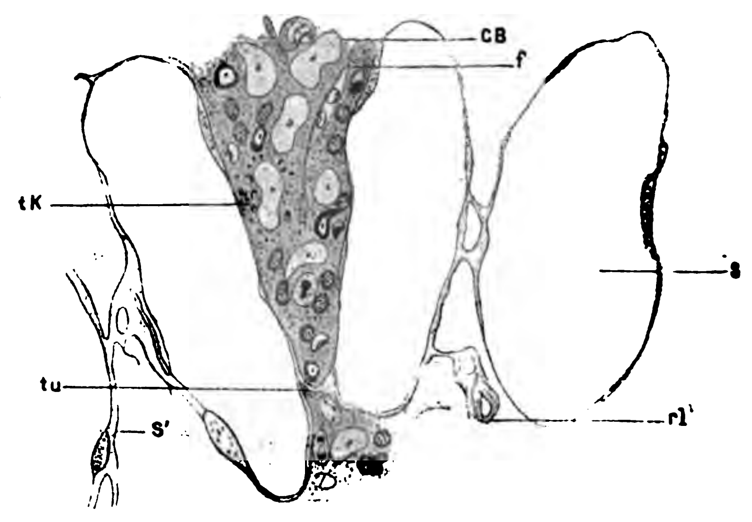


Fig. 6. — Région de la pulpe.

Sinus veineux *S* et cordon de Billroth. *CB*. Les contours de trois sinus ont été dessinés et le contour d'un quatrième sinus est commencé S'. La paroi de chacun d'eux est formée d'une lame endothéliale irrégulière dans l'épaisseur de laquelle est inclus le noyau finement granuleux. De cette paroi endothéliale partent des travées unissant les sinus voisins ou se continuent avec le réticulum du tissu lacunaire *rl*.

CB, Cordon de Billroth séparant deux sinus voisins. La charpente réticulée est voilée ici par les éléments figurés et une sorte de gangue granuleuse. En haut, une fente le traverse *f*; elle renferme deux hématies. Dans ce cordon de Billroth on voit les noyaux pâles de six ou sept macrophages au repos; l'un d'entre eux est cependant entouré de tingible-Korpers *tk*. On y voit quelques lymphocytes, des hématies, des mononucléaires basophiles, etc. Une travée d'union des deux sinus voisins est visible *tu*. Ici les noyaux des macrophages au repos ont une taille colossale.

cellules conjonctives, cellules endothéliales de l'artère, cellules endothéliales de la veine.

Ici les cellules endothéliales terminales d'un capillaire déjà fenêtrées au lieu de s'anastomoser avec les cellules endothéliales de la paroi d'une veine se conjoignent à une ou plusieurs cellules étoilées du réticulum. Ainsi se trouvent confondues voies sanguines et lymphatiques; le réseau folliculaire se poursuit alors en celui de la pulpe.

b) *Contenu de la pulpe*. — Nous devons, étant donnés les faits précédents, considérer le tissu caverneux de la pulpe splénique comme un territoire mixte, indifféremment ouvert au système sanguin et au système lymphatique, qui viennent s'y déverser de deux façons :

1° Sur les flancs des follicules et des cordons folliculaires par ouverture des lacunes lymphatiques et des capillaires artériels dans les lacunes de la pulpe;

2° A l'extrémité des cordons folliculaires par fusion des tissus artériel et lymphatique de ces cordons et leur prolongement en les cordons de Billroth.

« Le sang qui a parcouru le réseau capillaire des corpuscules de Malpighi débouche au sortir de ceux-ci dans un lit d'une capacité énorme et, sa vitesse diminuant, les globules blancs s'y accumulent facilement, et c'est ce mélange de globules rouges et de globules blancs qui constitue la pulpe splénique (Denys). » J'ai cité cette phrase de Denys qui exprime d'une façon exacte une partie des faits, car les capillaires artériels apportent à la pulpe des hématies en grand nombre, des leucocytes en petit nombre, éléments destinés à y stagner. Mais la majorité *des globules blancs de la pulpe est formée de mononucléaires identiques à ceux de la lymphe et non de polynucléaires*, globules blancs prédominant dans le sang. Ces mononucléaires sont évidemment importés des follicules dans la pulpe.

Mais le sang épanché des capillaires artériels, la lymphe épanchée des sinus et lacunes folliculaires ne peuvent-ils pas après avoir été déversés dans la pulpe circuler entre les travées d'un stroma commun en suivant un trajet propre, en formant des courants indépendants?

Nous ne saurions que répéter ce que nous avons dit : Les éléments de l'une et l'autre variété sont mélangés dans les mêmes voies, mais le nombre des globules blancs prédomine dans les cordons de Billroth, celui des hématies l'emporte dans les sinus veineux.

α) Que verrons-nous au niveau des cordons de Billroth? De-ci, de-là et entremêlés aux travées du réticulum, les noyaux allongés à grains extrêmement fins des cellules con-

jonctives ou des cellules musculaires lisses. Ces noyaux seront dissimulés par l'accumulation des mononucléaires de types divers dont nous avons parlé (lymphocytes, mononucléaires basophiles), mononucléaires qui peuvent entrer en karyokinèse.

Des hématies isolées ou réunies par petits groupes sont éparpillées comme au hasard. Quelques polynucléaires figurent au tableau que complique la présence de fragments irréguliers de nature diverse, basophiles ou acidophiles, provenant de la destruction des globules blancs et des hématies. Les macrophages sont cependant bien peu actifs au niveau des cordons de Billroth à l'état normal. Mais s'ils sont au repos, ils n'en existent pas moins et en quantité prodigieuse.

En examinant la pulpe avec grande attention, on les voit former avec les travées du tissu réticulé le substratum des cordons de Billroth. Ils sont collés contre les travées de tissu conjonctif qu'ils voilent en grande partie, leurs noyaux extrêmement pâles sont à peine visibles, et leurs corps semblent avoir fusionné en un immense plasmodium formant une gangue finement granuleuse, où sont semés les noyaux vésiculeux à bordure fine et à centre ponctué d'un imperceptible grain de chromatine.

β). Les *sinus*, avons-nous dit, renferment plus d'éléments du sang que d'éléments de la lymphe. Ceci est vrai en ce qui concerne les globules rouges, et encore d'une façon relative. Si le nombre absolu de ces éléments l'emporte sur celui des leucocytes, leur rapport numérique à celui des globules blancs est tout à fait inférieur à ce qu'il est dans les vaisseaux périphériques.

Là, il existe en moyenne 1 leucocyte pour 700 hématies; ici, ce rapport devient de 1 à 30-40-10-5-2, suivant les cavités sinusiales examinées.

Il n'est pas rare de trouver dans la lumière d'une vésicule de calibre moyen 30 ou 40 leucocytes (Bezançon). Parmi ces leucocytes prédominent encore ceux qui appartiennent à la série lymphogène : lymphocytes, grands mononucléaires basophiles, auxquels se joignent de nombreux hémato-

blastes de Hayem (globulins de Donné). D'après Emilianoff, il y a dans la veine splénique 2/3 de lymphocytes et 1/3 de formes adultes, tandis que les vaisseaux périphériques contiennent 1/5 de lymphocytes pour près de 4/5 de polynucléaires. Néanmoins les leucocytes de la série myélogène, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles se montrent dans les sinus, de même qu'ils figuraient dans les lacunes des cordons de Billroth, mais ils semblent y apparaître surtout pour y être détruits par les macrophages.

Les *macrophages* jouent dans les sinus un rôle plus actif que dans les cordons de Billroth, aussi leur aspect est-il variable. Ces éléments se présentent tantôt sous l'aspect de mononucléaires ayant la taille d'un lymphocyte (très rarement chez le lapin voit-on un de ces minuscules macrophages ayant englobé une hématie), tantôt sous l'aspect de cellules géantes de plus de 30 à 40 centimètres de diamètre, renfermant un ou plusieurs noyaux.

Le macrophage se reconnaîtra en tant qu'élément différencié plus ou moins actif aux caractères suivants :

1° Son noyau est vésiculeux, clair, à contours nets arrondis, et souvent incurvé en un point de sa circonférence. Un ou deux nucléoles centraux sont des centres d'irradiation d'un très fin réseau chromatinien allant se fixer à la bordure nucléaire ;

2° Le protoplasma renferme presque toujours des déchets de taille, de coloration, de nature essentiellement différents, et enfin, dans certains cas, des hématies ou des polynucléaires encore reconnaissables,

Les hématies englobées par les gigantophagocytes deviennent granuleux, après coloration par l'éosine orange et le bleu de toluidine, elles sont teintées en violet rouge et non en orangé rouge. Elles s'effritent, se désagrègent et le produit de cette destruction est le pigment ferrugineux, comme l'avait vu autrefois Kölliker, phénomène décrit depuis par d'autres auteurs, Bizzozero, Bezançon, etc.

Les polynucléaires, comme l'a remarqué si justement Metschnikoff, subissent dans les macrophages la plasmolyse et la karyolyse métachromatiques. Leur protoplasma perd

ses granulations qui fondent: il prend une coloration rouge vif, en présence de l'éosine orange, leur noyau se réduit en boules fortement teintées par les colorants basiques. Ainsi se produit un véritable émiettement de l'élément. Ainsi s'explique la diversité des produits trouvés par Scherer dans la pulpe splénique, produits dus à une transformation régressive des hématies et des polynucléaires du sang et qui sont : « des acides lactique, succinique, butyrique, formique, la xanthine, l'hypoxanthine, la leucine, l'acide urique, du fer à l'état soluble et de pigment ocre ».

Le fer peut exister à l'état de liberté dans les sinus sanguins où se retrouvent du reste des cadavres d'hématies ayant l'aspect de coques vides.

Les polynucléaires en état de plasmolyse et de karyolyse au début, ou leurs produits de destruction peuvent stagner dans les sinus en dehors des macrophages. Néanmoins, c'est au sein de ces éléments que se passent essentiellement les phénomènes de régression que nous avons signalés.

Mais ce processus est peu intense à l'état nornal. A propos de la teneur en fer de la rate, nous dirons, avec Malassez et Picard, qu'elle est le seul organe renfermant ce métal en proportion plus élevée que le sang. Avec Guillemonat et Lapicque nous insisterons sur la disproportion existant entre la teneur en fer de la rate à l'état normal et à l'état pathologique.

Il en est de même en ce qui concerne la destruction des polynucléaires. Aussi verrons-nous l'hématolyse et la leucolyse s'exagérer parallèlement dans des proportions extraordinaires au cours de certains états morbides.

III. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'HISTOLOGIE DE LA RATE

Nous voici arrivé au moment de récapituler les principaux points de cet exposé histologique. Tracer les grandes lignes d'un pareil tableau, n'est-ce pas évoquer le souvenir du ganglion, auquel la rate ressemble à tant de points de vue ? Mais saurions-nous oublier que la moelle osseuse est, avec la rate et autres organes à structure lymphoïde, un des foyers d'ori-

gine des éléments figurés du système circulatoire? Nous sommes donc amenés à procéder par comparaison, les principaux termes de cette comparaison étant représentés par les ressemblances et les dissemblances pouvant exister entre la moelle osseuse, les ganglions, la rate.

A la moelle osseuse en état d'activité appartient le tissu myéloïde, aux ganglions le tissu lymphoïde.

Le tissu myéloïde est essentiellement caractérisé par les éléments suivants :

Myélocytes basophiles se transformant en myélocytes neutrophiles, lesquels sont des *mononucléaires granuleux*, souches des polynucléaires neutrophiles ;

Myélocytes éosinophiles, lesquels sont des *mononucléaires granuleux*, souche des polynucléaires éosinophiles (Ehrlich);

Myélocytes à types de mastzellen, souches des mastzellen du sang (Ehrlich) ;

Hématies nucléées, souche des hématies ordinaires (Neumann, Bizzozero, Malassez) ;

Mégacaryocytes ou cellules géantes à noyau bourgeonnant.

Ces cellules sont éparses dans un tissu vasculo-conjonctif modelé suivant le même plan que celui de l'épiploon d'après mes travaux.

Le tissu lymphoïde est essentiellement caractérisé par les éléments suivants, dont l'agglomération forme des follicules clos :

Mononucléaires de tailles diverses *non granuleuses*, souche des *mononucléaires non granuleux* de la lymphe (Fleming).

A ces cellules se joignent, suivant mes recherches, les plaquettes de Bizzozero, hématoblastes de Hayem.

Les éléments sont logés dans les mailles d'un tissu conjonctif réticulé.

Ainsi dans la moelle osseuse se forment les leucocytes granuleux, neutrophiles et éosinophiles, et les globules rouges du sang.

Dans le ganglion naissent les mononucléaires non granuleux de la lymphe.

A cette première différence s'en joint une autre qui est capitale : Dans les ganglions nous trouvons en grand nombre les *macrophages*, cellules douées d'un pouvoir destructeur intense à l'égard des polynucléaires et des hématies.

Il existe donc une opposition considérable entre les fonctions de la moelle et celle du ganglion. Elle est un appareil à fonctions hématopoiétique et leucopoiétique, tandis que le ganglion est un organe doué : 1° de la fonction lymphopoiétique; 2° du pouvoir leucolytique et hémolytique vis-à-vis des leucocytes et des hématies issus de la moelle.

Quelle place devons-nous assigner à la rate ?

Les follicules de Malpighi de la rate ont la structure des follicules clos des ganglions et de plus elle renferme des macrophages. Elle possède donc, comme le ganglion, la fonction lymphopoiétique, le pouvoir hémolytique et leucolytique (Metschnikoff).

Elle pourrait donc d'après des conceptions actuelles être assimilée à un ganglion, mais à un ganglion offrant des connexions spéciales avec le système vasculaire sanguin.

En effet ses follicules sont centrés par des artères, sa pulpe est creusée de sinus veineux.

Si nous nous rappelons les travaux de Laguesse, de Phisalix, ces connexions s'expliquent facilement en admettant que la formation de la rate chez les mammifères puisse être homologuée au développement du même organe chez les ichtyopsidés.

Des bourgeons veineux, émanant du système sanguin du tube digestif de l'embryon, ont creusé le mésenchyme environnant constituant le système des sinus et des veines de la rate. Des bourgeons artériels ont crû de leur côté, poussant des pointes d'accroissement vers les sinus veineux représentant les culs-de-sac terminaux des bourgeons veineux. Là où les pointes d'accroissement des capillaires artériels ont pu aborder les parois de ces culs-de-sac, s'est faite la conjonction des systèmes artériels et veineux. De fins vaisseaux afférents se sont ouverts dans de grands lacs veineux. C'est là un fait devenu banal en ce qui concerne les rapports connus des veines et des artères depuis les travaux de Ran-

vier. Mais tous les capillaires artériels n'aboutissent pas aux sinus en question. Dans ce cas, ils débouchent à plein canal dans le mésenchyme transformé en tissu réticulé lacunaire. Les capillaires artériels communiquent alors indirectement avec les sinus par l'intermédiaire de ce réseau lacunaire.

Supposons d'autre part que des mononucléaires du tissu lymphoïde s'accumulent dans la gaine des artères spléniques pour y séjourner et y proliférer en vertu d'un processus décrit par Renaut, le tissu conjonctif remanié par l'accumulation de ces éléments se modèlera suivant le type réticulé.

Ainsi les vaisseaux afférents entourés par leur gaine de tissu lymphoïde formeront-ils le système folliculaire de la rate.

La portion de mésenchyme intermédiaire aux sinus veineux et au système folliculaire et qui s'est transformée en tissu lacunaire sera le lieu d'origine du tissu lacunaire de la pulpe, les cordons de Billroth en un mot.

Les sinus veineux et les veines qui leur font suite seront les voies efférentes de la pulpe constituant, avec le tissu lacunaire adjacent, le système *caverneux* de la pulpe.

Ainsi, en raison de la structure lymphoïde de ses territoires folliculaires, la rate est-elle conformée comme le ganglion et, comme lui, douée de la propriété lymphopoiétique.

En raison de la présence des macrophages, elle se rapproche encore du ganglion, au point de vue histologique et, comme lui, elle détruit les polynucléaires neutrophiles, les hématies, éléments formés par la moelle osseuse.

En un mot, suivant la conception, brillamment soutenue par MM. Ehrlich et Metschnikoff, devrait-elle avec le ganglion être opposée à la moelle osseuse. Ganglion et rate possédant la structure lymphoïde, la fonction lymphopoiétique, le pouvoir hémolytique et leucolytique, la moelle osseuse serait caractérisée par la structure myéloïde, la fonction hématopoiétique et leucopoiétique.

Il n'y aurait donc que des différences à signaler dans une étude parallèle de la rate et de la moelle osseuse.

La rate des mammifères adultes renferme cependant, à

l'état normal, certains éléments spécifiques du tissu myéloïde : les cellules rouges de Neumann et Bizzozero; et Malassez, Bizzozero et d'autres auteurs ont affirmé le rôle hématopoiétique (formation de globules rouges) de l'organe. Mais ces conclusions ont été fortement battues en brèche par Neumann et son école. La fonction hématopoiétique serait périmée depuis la fin de la vie intra-utérine au sein de la rate; quant à la présence d'hématies nucléées si rares chez le lapin adulte, elle représenterait simplement un reliquat des cellules rouges qui ont à peu près disparu de l'organe depuis la fin de la vie intra-utérine.

Nous verrons, dans de prochains mémoires, ce qu'il faut penser de l'antagonisme de la rate et de la moelle osseuse.

III

SUR UN CAS DE POLYADÉNOME DE L'ESTOMAC A TYPE BRUNNÉRIEN

PÉRIGASTRITE ET DÉGÉNÉRESCENCE CANCÉREUSE

CONSIDÉRATIONS SUR L'ORIGINE CONGÉNITALE DE CETTE TUMEUR

PAR MM.

A. SOCCA et **Raoul BENSAUDE**
Professeur à la Faculté de Montévidéo,
Chef de Laboratoire de la Faculté de Paris.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR HAYEM)

On décrit en France deux variétés de polyadénome gastrique : l'une, superficielle, atteint exclusivement la muqueuse; l'autre, profonde, s'infiltre surtout dans la sous-muqueuse. au-dessous de la musculaire.

La première variété, comprenant le polyadénome polypeux et le polyadénome en nappe, est connue depuis longtemps. Morgagni, Andral, Cruveilher, Virchow en ont rapporté des exemples. Depuis, elle a surtout été étudiée en France par MM. Lancereaux, Cornil et Ranvier, Brissaud, Raymond, Marfan, Ménétrier[1], Chaput[2], Letulle[3]. M. Ménétrier a consacré à ces tumeurs un important mémoire, et c'est surtout à lui qu'on doit la description du polyadénome en nappe.

La seconde variété de polyadénome est de connaissance toute récente. Elle a été décrite pour la première fois en

1. Ménétrier, Des Polyadénomes gastriques (*Arch. de physiol.*, 1888, p. 32-35 et 236-262).
2. Chaput, Enorme adénome pédiculé de la paroi postérieure de l'estomac, etc. (*B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1894, 3 s. XI, 373-377.)
3. Letulle, Autopsie de l'estomac (*Presse médicale*, n° 99, 13 déc. 1899). On trouvera dans cet article une très belle figure de polyadénome polypeux.

1895, par M. Hayem[1], sous le nom de polyadénome à type brunnérien, à cause de la ressemblance qu'elle présente avec les glandes de Brunner normales du duodénum.

M. Hayem en fournit deux exemples. Le premier concerne un malade de 25 ans, mort le lendemain de son entrée à l'hôpital avec tous les signes d'une péritonite suraiguë. A l'autopsie on trouve sur la partie antérieure de l'estomac, au voisinage du cardia, deux ulcères nettement arrondis, l'un perforé, l'autre peu profond, formant une dépression légère de forme conique. Au pourtour de cette double lésion la paroi stomacale présentait un épaississement considérable. L'étude histologique (faite avec le concours de M. Thiercelin montra que cet épaississement était dû à la formation d'un tissu ayant à peu près exactement la structure des glandes de Brunner.

La deuxième observation de M. Hayem se rapporte à une production analogue en voie de transformation cancéreuse au niveau d'un ulcère ancien de l'orifice pylorique.

Depuis la publication de M. Hayem, M. Soupault[2] a retrouvé un adénome brunnérien sur le côté duodénal d'un cancer du pylore.

L'observation que nous publions aujourd'hui vient confirmer dans ses moindres détails la description donnée par M. Hayem, et elle va peut-être nous permettre de comprendre l'origine encore obscure de ces zones brunnériennes de l'estomac. Elle est, d'autre part, intéressante à cause de la coexistence d'une périgastrite adhésive et douloureuse qui a pu être reconnue pendant la vie.

Ignacio L..., âgé de 40 ans, est venu consulter l'un de nous (S.) pour une affection gastrique au mois de janvier 1899.

C'est un cultivateur espagnol, laborieux et intelligent, qui raconte très bien l'histoire de sa maladie et répond d'une façon précise aux questions qu'on lui pose. Sa mère est morte d'un cancer de l'estomac; son père, ses frères et sœurs sont tous en bonne santé et n'ont pas eu d'affection qui puisse nous intéresser.

1. G. Hayem, Contribution à l'étude de la pathologie de l'estomac (*B. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 5 avril 1895, p. 327), et les Polyadénomes gastriques (*Presse médicale* n° 63, 4 août 1897).

2. *In* Terrier et Hartmann, *Chirurgie de l'estomac*, p. 271

Le malade lui-même, marié et père de nombreux enfants bien portants, ne se rappelle pas avoir eu d'autre affection que la maladie actuelle : il n'a pas eu de syphilis ni de blennorrhagie. Il avoue avoir jadis beaucoup aimé la bonne chère, les sauces, les aliments fortement épicés, et avoir pris pour sa maladie actuelle beaucoup de médicaments. Mais la nature de ces médicaments est difficile à préciser, car la plupart du temps il a consulté des rebouteurs qui lui ont fait avaler des breuvages étranges. On peut cependant affirmer qu'il a abusé du bicarbonate de soude, de l'eau de Vichy, des purgatifs salins et de l'opium sous ses diverses formes. Le malade est fumeur, mais n'a jamais fait d'excès de boissons. Il fait remonter ses souffrances gastriques à un assez grand nombre d'années, pas moins de quinze ans (il avait alors environ 25 ans). Tout d'abord il n'a éprouvé que des troubles légers : éructations, douleurs vagues, renvois, surtout à l'occasion d'excès de table. Dans les cinq dernières années, les phénomènes se précisent davantage : douleur xyphoïdienne survenant deux heures après les repas, s'accompagnant d'une salivation abondante, petits vomissements ou plutôt régurgitations copieuses composées d'un liquide acide agaçant les dents, brûlant la gorge. Depuis deux ans ses souffrances auraient atteint leur maximum d'intensité, se sont présentées avec les caractères qu'on peut leur reconnaître actuellement.

État actuel (janvier 1899). I. L... est un homme maigre, pâle, avec des muqueuses décolorées; il est courbé, plié en deux, et il garde cette attitude même pendant la marche. Il se plaint de douleurs très vives qui partent de l'épigastre et s'étendent à toute la cage thoracique. Elles montent derrière le sternum jusqu'au cou, au-devant de la colonne vertébrale jusqu'aux épaules, et se fixent plus particulièrement sous les côtés du thorax à peu près entre la 4e et la 10e côte; souvent elles s'irradient dans les deux bras. Ces douleurs sont d'une violence effroyable, et n'ont pas de rapport précis avec les repas.

L'ingestion d'aliments ou de médicaments ne les calme guère. En réalité et d'après le malade qui, sur ce point, est absolument affirmatif, il n'y a qu'une unique chose qui ait une influence puissante, décisive, absolue sur ses douleurs : c'est l'attitude. Il souffre ou ne souffre pas selon qu'il est couché, debout ou en marche. Quand il est couché il ne souffre pour ainsi dire pas, et cela quel que soit le mode de décubitus (dorsal, latéral, sur le ventre). Debout, en marche, il souffre. S'il se couche, ses douleurs cessent de suite ou du moins le malade se sent soulagé. Et si le malade reste dans le lit ce n'est plus le soulagement considérable, c'est généralement la cessation complète, absolue des douleurs. Par contre, aussitôt qu'il se met debout, il recommence à souffrir, et souffre d'autant plus qu'il est plus longtemps debout, et plus s'il marche que s'il reste immobile. Et le malade est tellement frappé de cette toute-puissance du décubitus pour calmer ses souffrances qu'il déclare que s'il n'était pas un pauvre homme obligé de travailler pour nourrir

sa famille, s'il était riche, il lui suffirait de rester toujours couché pour être guéri ou du moins pour ne pas souffrir.

L'état de plénitude de l'estomac a aussi quelque influence sur les douleurs, mais elle ne s'exerce manifestement que lorsque l'effet de la station debout ou de la marche s'y ajoute.

Parfois le malade, même au repos, éprouve des douleurs à l'épigastre, au niveau de la colonne vertébrale, douleurs en broche, mais l'intensité de ces douleurs n'est en rien comparable à celle des douleurs provoquées que nous venons de décrire.

Le malade salive abondamment et a des régurgitations et parfois des vomissements. Ces vomissements, composés d'aliments et de liquides acides, ont paru soulager quelques-unes des douleurs accusées par le malade. Il ne paraît pas avoir eu d'hématémèse ni de mélœria, mais il souffre d'une constipation opiniâtre. L'appétit est assez bien conservé, mais le malade est obligé de faire attention à son régime pour ne pas exaspérer les troubles gastriques.

La langue est légèrement saburrale. Le ventre est excavé, souple. On sent nettement la corde sigmoïdale. L'estomac n'est pas dilaté : il clapote à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic, bien que le malade soit soumis au régime lacté depuis longtemps. A la palpation on ne sent pas de tumeur, ni nettement de plaques d'induration. L'exploration de la région gastrique est douloureuse, mais beaucoup moins que ne l'auraient fait supposer les souffrances subjectives. A jeun l'estomac donne du clapotage à la même hauteur que pendant la journée, et avec la sonde on retire 200 à 300 grammes d'un liquide noirâtre, manifestement hématique, ne contenant pas de résidus alimentaires au moins à l'œil nu. Le foie et la rate ont conservé leur volume normal; les reins ne sont pas déplacés. Rien au cœur, ni dans les poumons. Il n'y a pas d'augmentation des ganglions sous-claviculaires, ni de ceux des autres régions. Pas de stigmates d'hystérie, pas de phénomènes de neurasthénie, pas de signes d'alcoolisme. Les urines sont normales comme quantité. Elles ne contiennent ni sucre ni albumine; le taux de l'urée est de 19gr,40 par 24 heures.

Le malade a été suivi régulièrement par l'un de nous (S.) pendant environ six mois (jusqu'au 15 juillet 1899). Pendant tout ce temps son état n'a pas changé d'une façon appréciable. Le malade a eu deux hématémèses noires peu abondantes : l'une au mois de février, l'autre dans les premiers jours de juillet. L'extraction du liquide stomacal le matin à jeun a été répété un certain nombre de fois, et toujours avec le même résultat : chaque fois la sonde ramenait environ 250 grammes d'un liquide hématiques rouge noirâtre, sans résidus alimentaires. Quant aux douleurs elles ont persisté avec leurs caractères. On a soumis le malade à toute une série de traitements, tantôt en lui permettant de marcher, tantôt en le lui défendant. Or quand il était couché tout réussissait, quand il marchait tout était inutile ou à peu près. Pendant tout un

mois on le maintint au lit et au régime lacté absolu : les souffrances disparurent au point que le malade se croyait guéri. On lui donne alors la permission de se lever en gardant le régime lacté. Aussitôt levé il recommence à souffrir.

Ne pouvant obtenir de résultat par le traitement purement médical, on fait passer le malade en chirurgie, dans le service du Dr Lamas où il est admis le 15 juillet 1899.

Le 21 juillet. On retire le matin, à jeun, le liquide résiduel qui présente les mêmes caractères qu'auparavant. L'analyse chimique de ce liquide, faite au laboratoire de MM. Morelli et Gugliematte par la méthode Hayem-Winter (analyse n° 5951), donne les résultats suivants :

Acidité totale	A	= 0,241
HCl libre	H	= 0
HCl combiné organique	C	= 0,234
Chlorhydrie	H + C	= 0,234
Chlore total	T	= 0,511
Chlore minéral fixe	F	= 0,277
Coefficient	$\frac{A-H}{C}$ α	= 1,02
Coefficient	$\frac{T}{F}$	= 1,84

150 centimètres cubes de liquide émulsionné filtrant facilement.

Peptones abondantes. Pas de syntonine. Réaction de Gunsburg négative. Acide lactique : réaction intense. Acide acétique : réaction douteuse.

22 juillet. Après extraction du liquide à jeun, on fait prendre au malade le repas d'épreuve d'Ewald. On extrait le contenu stomacal au bout d'une heure. L'analyse faite au même laboratoire donne :

		Liquide normal.	Liquide examiné.
Acidité totale	A	= 0,190	0,226
HCl libre	H	= 0,044	0,015
HCl combiné organique	C	= 0,170	0,277
Chlorhydrie	H + C	= 0,214	0,292
Chlore total	T	= 0,321	0,402
Chlore minéral fixe	F	= 0,107	0,110
Coefficient	$\frac{A-H}{C}$ α	= 0,86	0,76
Coefficient	$\frac{T}{F}$	= 3	3,654

190 centimètres cubes de liquide peu émulsionné. Les peptones sont très abondantes, la syntonine existe, la réaction lactique est très légère. La réaction de Guusburg est positive.

30 juillet. On pèse le malade. Il a perdu 8 kilogrammes pendant tout le cours de sa maladie : il pèse 57 kilos alors que son poids habituel était 65 kilos.

31 juillet. Le Dr Lamas opère le malade. Nous extrayons le passage suivant de la note très complète qu'il a bien voulu nous fournir : « Anesthésie à l'éther. Laparotomie. L'estomac présente un rétrécissement circulaire à trois bons travers de doigt au-dessous du pylore, — c'est un véritable second pylore qui divise l'estomac en deux sacs : le supérieur, assez grand et quelque peu dilaté, l'inférieur petit. De chaque côté de ce rétrécissement se trouve une tumeur ayant contracté de très fortes adhérences avec le foie. Elle a toute l'apparence et donne la sensation d'une tumeur maligne. On décide de faire une gastrectomie et



Fig. 1. — Schéma de l'estomac indiquant la situation du placard brunnérien.

on enlève les trois quarts de l'estomac, y compris le rétrécissement. L'opération fut très laborieuse, à cause des adhérences au foie qu'on eut beaucoup de peine à déchirer.

3 août au matin. Le malade succombe à une péritonite.

L'autopsie montra qu'un point de suture avait déchiré la paroi postérieure de l'estomac et avait été la cause d'une péritonite, surtout manifeste au niveau de l'arrière-cavité des épiploons.

L'examen détaillé de tous les organes ne révèle aucune altération; on ne trouve pas d'infiltration des ganglions, pas de noyaux néoplasiques dans les viscères abdominaux ou thoraciques. Les parties de l'estomac non enlevées au cours de l'opération sont saines au moins à l'œil nu; il n'y a pas de tumeur, pas d'altération.

Le fragment de l'estomac enlevé pendant l'opération commence à un bon travers de doigt du pylore et s'étend tout le long de la grande courbure, jusque dans le grand cul-de-sac, en empiétant sur les faces antérieure et postérieure de l'estomac. Le point étranglé de l'estomac correspond à peu près à l'union du tiers droit avec les deux tiers gauches du fragment enlevé. Celui-ci a été fixé par l'alcool et conservé dans une

solution de formol. Il mesure après fixation 15 centimètres de long sur 8 de large et est formé de deux parties : une partie de la paroi stomacale en apparence saine et une partie infiltrée néoplasique.

1° *La partie en apparence saine* appartient au grand cul-de-sac de l'estomac et mesure 4 centimètres de long sur 8 de large. Les plis de la muqueuse sont conservés et la paroi stomacale n'est nullement épaissie Cet aspect ne change qu'au voisinage immédiat de la portion néoplasique : à ce niveau la surface stomacale est lisse et il y a un épaississement en apparence fibreux des couches sous-muqueuses.

2° La portion néoplasique s'étend le long de la grande courbure, depuis la région du grand cul-de-sac jusqu'au voisinage du pylore. Elle

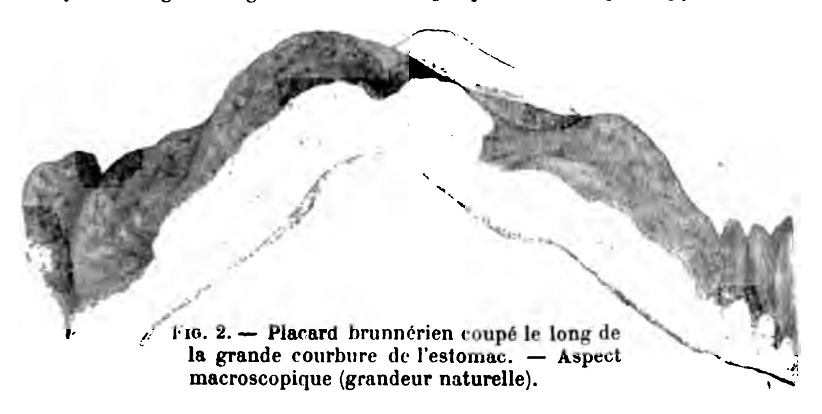


FIG. 2. — Placard brunnérien coupé le long de la grande courbure de l'estomac. — Aspect macroscopique (grandeur naturelle).

mesure 11 centimètres de long sur 8 de large et offre au centre 1 centimètre d'épaisseur. Elle ne constitue pas une tumeur à proprement parler, mais seulement un placard d'épaississement, infiltrée, se perdant en pente douce vers les bords du fragment enlevé. Ces bords, bien qu'amincis, sont taillés en plein tissu néoplasique. Cette portion de la paroi stomacale est blanche et de consistance ferme ; la surface est mamelonnée et parsemée de nombreux petits orifices visibles à l'œil nu, de sorte qu'elle est comparable jusqu'à un certain point à celle d'une orange à peau épaisse. A la surface de ce tissu d'apparence néoplasique se trouve une légère ulcération à bords inclinés, ayant environ les dimensions d'une pièce de 50 centimes. Cette ulcération correspond au point étranglé de l'estomac.

On ne voit nulle part d'ulcère volumineux à bords taillés à pic ni de bourgeons ou de végétations néoplasiques.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE[1]. — Les pièces ont été montées dans la celloïdine

1. Nous tenons à exprimer ici tous nos remerciements à MM. LETULLE, GOMBAULT, LAUNOIS et LION, qui ont bien voulu nous aider dans l'étude de cette pièce si compliquée. Quelques-unes des idées que nous soutenons plus loin nous ont été inspirées au cours d'un entretien que M. Letulle a bien voulu nous accorder.

et la paraffine. Les coupes pratiquées bien perpendiculairement à la muqueuse dans différents points du fragment enlevé pendant l'opération ont été colorées par l'éosine et l'hématéine, l'aurantia et l'hématéine, le picro-carmin, la thionine.

1° En dehors de la région néoplasique, la muqueuse stomacale est

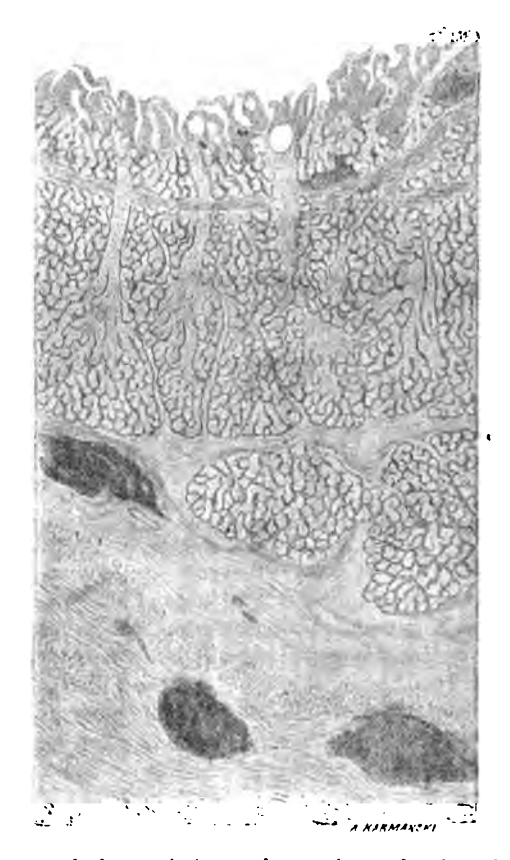


Fig. 3. — Coupe de la paroi stomacale au niveau du placard brunnérien (grossissement 20 diamètres).

On voit la muqueuse villeuse et altérée, la couche interne des glandes de Brunner en dedans de la musculaire rugueuse, la couche externe au-dessous de la musculaire, la tunique musculeuse et la séreuse. Dans différents points de la préparation il existe des foyers d'infiltration cellulaire.

atteinte de gastrite parenchymateuse avec un léger degré d'infiltration interstitielle; la couche musculaire est légèrement épaissie, de même que la couche séreuse.

Dans le voisinage immédiat du placard néoplasique, il existe une

infiltration interglandulaire plus marquée. La graisse du tissu conjonctif a disparu, et ce tissu, considérablement épaissi, sclérosé, forme un épais placard fibreux à la face profonde de la muqueuse. La musculeuse est également très hypertrophiée.

2° La portion infiltrée d'apparence néoplasique présente, à un faible grossissement, absolument l'aspect du duodénum normal au niveau de sa portion juxta-pylorique.

a) La muqueuse a gardé partout la même épaisseur, quel que soit



Fig. 4. — Aspect des acini des glandes de Brunner à un fort grossissement (immersion 1/12).

le point de la préparation qu'on examine. Nulle part il n'y a des végétations. Elle est formée par deux zones : la zone superficielle ressemble à la partie interne de la muqueuse d'un duodénum altéré, elle est villeuse, dépourvue de son épithélium et formée par des goulots glandulaires, entourés de nombreux petits éléments; la zone profonde est constituée par des tubes glandulaires revêtant l'aspect de ceux de la couche interne des glandes de Brunner.

b) La musculaire muqueuse qu'on peut suivre sur toute l'étendue des coupes est par places dissociée ou perforée pour donner passage à des canaux sécréteurs et à des tubes glandulaires.

c) La couche cellulaire sous-muqueuse est occupée par des glandes serrées les unes contre les autres reproduisant exactement l'aspect de la couche externe des glandes de Brunner. Les grappes et les acini de ces glandes sont séparés les unes des autres, comme dans un duo-

dénum normal, par des fibres conjonctives assez délicates, tantôt isolées, tantôt réunies en petits faisceaux. Il n'y a pas de prolifération des cellules embryonnaires entre les acini. A un fort grossissement on voit que l'épithélium des acini glandulaires est absolument identique à celui des glandes de Brunner. C'est un épithélium prismatique, clair, à noyau ovalaire nettement coloré, situé vers la base. Souvent ce noyau occupe, comme dans les glandes de Brunner, un angle de la cellule. Une bande de tissu conjonctif assez épaisse sépare cette couche glandulaire de la couche musculaire sous-jacente.

d) La couche musculaire est considérablement hypertrophiée et traversée par des bandes de tissu conjonctif.

e) La couche musculaire est parsemée dans toute son étendue par des îlots arrondis ou allongés formés de cellules fortement colorées par l'hématéine, îlots nettement isolés, ressemblant à des follicules clos. On trouve des îlots semblables, mais généralement plus petits et plus discrets, dans la muqueuse, immédiatement au-dessus de la musculaire, dans la couche sous-muqueuse entre certaines grappes glandulaires et surtout plus profondément à la limite de la couche glandulaire et de la couche musculaire.

En somme, les trois faits qui frappent quand on regarde les coupes de cette pièce au microscope sont : l'existence d'une épaisse couche de glandes de Brunner *typiques*, l'hypertrophie considérable de la couche musculaire et fibreuse, l'infiltration des diverses tuniques de la paroi stomacale par des amas cellulaires de volume variable.

Un examen plus attentif permet cependant de voir un certain nombre de détails de première importance :

1° Sur les coupes colorées à l'éosine et à l'hématéine, les limites de l'ulcération visible à l'œil nu sont nettement indiquées par une bande colorée en rouge foncé alors que le reste de la coupe est teinté en rouge clair. Au niveau de cette ulcération, la muqueuse et la sous-muqueuse ont disparu et les fibres de la couche musculaire vont en divergeant de la profondeur vers la superficie et rappellent l'aspect d'une main dont les doigts seraient écartés. Entre les fibres musculaires on voit une infiltration très étendue de petits éléments épithéliomateux;

2° Quelques très rares acini profonds des glandes de Brunner ont perdu leur type normal. Ils sont remplacés par des petites végétations festonnées, tapissées par un épithélium à cellules cylindriques. Ailleurs, on trouve à la place des acini des cavités kystiques contenant quelques cellules desquamées et limitées par une rangée de cellules cylindriques.

Enfin, nous avons rencontré deux culs-de-sac glandulaires remplis de cellules inégales, imbriquées, reproduisant le type épithéliomateux;

3° Au milieu de la couche musculaire, on trouve sur quelques points de larges espaces clairs remplis de cellules ayant un aspect vitreux,

colloïde. Il semble qu'il s'agit de vaisseaux lymphatiques remplis d'éléments néoplasiques ayant subi l'infiltration colloïde;

4° Enfin, les foyers d'infiltration cellulaire disséminés dans les diverses couches de la paroi stomacale offrent des particularités qui les distinguent des lésions habituelles de l'inflammation. Au lieu d'être disposées sans ordre et placées côte à côte comme dans les foyers inflammatoires ordinaires, les cellules sont rangées par petits amas séparés entre eux par des espaces clairs. D'autres fois, à la face profonde de la couche glandulaire, elles affectent une disposition analogue à celle des acini glandulaires. En certains points elles forment des traînées d'éléments polyédriques à noyaux volumineux et vivement colorés.

Au milieu de ces différents amas de petites cellules, on distingue par place des canaux limités par des cellules ou encore des éléments volumineux d'apparence nettement colloïde.

Tous ces détails indiquent donc que l'épaississement de la paroi stomacale constitué par des glandes de Brunner avait été envahi dans différents endroits par une infiltration épithéliomateuse.

Si nous reprenons en quelques mots l'histoire de notre malade, nous voyons chez un homme issu de souche cancéreuse se développer lentement une affection gastrique. Les troubles gastriques, d'abord vagues, se sont surtout accentués dans les deux ou trois dernières années. Le malade maigrit, il perd 8 kilog. dans le cours de sa maladie, il devient pâle, anémique, ses muqueuses se décolorent. Il a des régurgitations et parfois des vomissements alimentaires. Dans les six derniers mois il est pris deux fois d'hématémèses noires, peu abondantes, et son estomac contient le matin à jeun environ 250 grammes d'un liquide noirâtre, remarquable par la présence de résidus sanguins.

Mais ce qui domine le tableau clinique, ce sont des douleurs siégeant au creux de l'estomac. Ces douleurs, extrêmement violentes, présentent des irradiations lointaines et variées. Elles s'exagèrent par diverses causes dans le cours de la maladie, mais dans les derniers temps elles présentent un caractère très singulier : elles se calment comme par enchantement par la position couchée et se réveillent par la station et la marche.

L'examen du suc gastrique fait une heure après un repas d'épreuve montre qu'il s'agit d'un cas d'hyperpepsie chloro-

et la paraffine. Les coupes pratiquées bien perpendiculairement à la muqueuse dans différents points du fragment enlevé pendant l'opération ont été colorées par l'éosine et l'hématéine, l'aurantia et l'hématéine, le picro-carmin, la thionine.

1° En dehors de la région néoplasique, la muqueuse stomacale est



FIG. 3. — Coupe de la paroi stomacale au niveau du placard brunnérien (grossissement 20 diamètres).

On voit la muqueuse villeuse et altérée, la couche interne des glandes de Brunner en dedans de la musculaire ruguеuse, la couche externe au-dessous de la musculaire, la tunique musculeuse et la séreuse. Dans différents points de la préparation il existe des foyers d'infiltration cellulaire.

atteinte de gastrite parenchymateuse avec un léger degré d'infiltration interstitielle; la couche musculaire est légèrement épaissie, de même que la couche séreuse.

Dans le voisinage immédiat du placard néoplasique, il existe une

infiltration interglandulaire plus marquée. La graisse du tissu conjonctif a disparu, et ce tissu, considérablement épaissi, sclérosé, forme un épais placard fibreux à la face profonde de la muqueuse. La musculeuse est également très hypertrophiée.

2° La portion infiltrée d'apparence néoplasique présente, à un faible grossissement, absolument l'aspect du duodénum normal au niveau de sa portion juxta-pylorique.

a) La muqueuse a gardé partout la même épaisseur, quel que soit



Fig. 4. — Aspect des acini des glandes de Brunner à un fort grossissement (immersion 1/12).

le point de la préparation qu'on examine. Nulle part il n'y a des végétations. Elle est formée par deux zones : la zone superficielle ressemble à la partie interne de la muqueuse d'un duodénum altéré, elle est villeuse, dépourvue de son épithélium et formée par des goulots glandulaires, entourés de nombreux petits éléments; la zone profonde est constituée par des tubes glandulaires revêtant l'aspect de ceux de la couche interne des glandes de Brunner.

b) La musculaire muqueuse qu'on peut suivre sur toute l'étendue des coupes est par places dissociée ou perforée pour donner passage à des canaux sécréteurs et à des tubes glandulaires.

c) La couche cellulaire sous-muqueuse est occupée par des glandes serrées les unes contre les autres reproduisant exactement l'aspect de la couche externe des glandes de Brunner. Les grappes et les acini de ces glandes sont séparés les unes des autres, comme dans un duo-

dénum normal, par des fibres conjonctives assez délicates, tantôt isolées, tantôt réunies en petits faisceaux. Il n'y a pas de prolifération des cellules embryonnaires entre les acini. A un fort grossissement on voit que l'épithélium des acini glandulaires est absolument identique à celui des glandes de Brunner. C'est un épithélium prismatique, clair, à noyau ovalaire nettement coloré, situé vers la base. Souvent ce noyau occupe, comme dans les glandes de Brunner, un angle de la cellule. Une bande de tissu conjonctif assez épaisse sépare cette couche glandulaire de la couche musculaire sous-jacente.

d) La couche musculaire est considérablement hypertrophiée et traversée par des bandes de tissu conjonctif.

e) La couche musculaire est parsemée dans toute son étendue par des îlots arrondis ou allongés formés de cellules fortement colorées par l'hématéine, îlots nettement isolés, ressemblant à des follicules clos. On trouve des îlots semblables, mais généralement plus petits et plus discrets, dans la muqueuse, immédiatement au-dessus de la musculaire, dans la couche sous-muqueuse entre certaines grappes glandulaires et surtout plus profondément à la limite de la couche glandulaire et de la couche musculaire.

En somme, les trois faits qui frappent quand on regarde les coupes de cette pièce au microscope sont : l'existence d'une épaisse couche de glandes de Brunner *typiques*, l'hypertrophie considérable de la couche musculaire et fibreuse, l'infiltration des diverses tuniques de la paroi stomacale par des amas cellulaires de volume variable.

Un examen plus attentif permet cependant de voir un certain nombre de détails de première importance :

1° Sur les coupes colorées à l'éosine et à l'hématéine, les limites de l'ulcération visible à l'œil nu sont nettement indiquées par une bande colorée en rouge foncé alors que le reste de la coupe est teinté en rouge clair. Au niveau de cette ulcération, la muqueuse et la sous-muqueuse ont disparu et les fibres de la couche musculaire vont en divergeant de la profondeur vers la superficie et rappellent l'aspect d'une main dont les doigts seraient écartés. Entre les fibres musculaires on voit une infiltration très étendue de petits éléments épithéliomateux;

2° Quelques très rares acini profonds des glandes de Brunner ont perdu leur type normal. Ils sont remplacés par des petites végétations festonnées, tapissées par un épithélium à cellules cylindriques. Ailleurs, on trouve à la place des acini des cavités kystiques contenant quelques cellules desquamées et limitées par une rangée de cellules cylindriques.

Enfin, nous avons rencontré deux culs-de-sac glandulaires remplis de cellules inégales, imbriquées, reproduisant le type épithéliomateux.

3° Au milieu de la couche musculaire, on trouve sur quelques points de larges espaces clairs remplis de cellules ayant un aspect vitreux,

colloïde. Il semble qu'il s'agit de vaisseaux lymphatiques remplis d'éléments néoplasiques ayant subi l'infiltration colloïde;

4° Enfin, les foyers d'infiltration cellulaire disséminés dans les diverses couches de la paroi stomacale offrent des particularités qui les distinguent des lésions habituelles de l'inflammation. Au lieu d'être disposées sans ordre et placées côte à côte comme dans les foyers inflammatoires ordinaires, les cellules sont rangées par petits amas séparés entre eux par des espaces clairs. D'autres fois, à la face profonde de la couche glandulaire, elles affectent une disposition analogue à celle des acini glandulaires. En certains points elles forment des traînées d'éléments polyédriques à noyaux volumineux et vivement colorés.

Au milieu de ces différents amas de petites cellules, on distingue par place des canaux limités par des cellules ou encore des éléments volumineux d'apparence nettement colloïde.

Tous ces détails indiquent donc que l'épaississement de la paroi stomacale constitué par des glandes de Brunner avait été envahi dans différents endroits par une infiltration épithéliomateuse.

Si nous reprenons en quelques mots l'histoire de notre malade, nous voyons chez un homme issu de souche cancéreuse se développer lentement une affection gastrique. Les troubles gastriques, d'abord vagues, se sont surtout accentués dans les deux ou trois dernières années. Le malade maigrit, il perd 8 kilog. dans le cours de sa maladie, il devient pâle, anémique, ses muqueuses se décolorent. Il a des régurgitations et parfois des vomissements alimentaires. Dans les six derniers mois il est pris deux fois d'hématémèses noires, peu abondantes, et son estomac contient le matin à jeun environ 250 grammes d'un liquide noirâtre, remarquable par la présence de résidus sanguins.

Mais ce qui domine le tableau clinique, ce sont des douleurs siégeant au creux de l'estomac. Ces douleurs, extrêmement violentes, présentent des irradiations lointaines et variées. Elles s'exagèrent par diverses causes dans le cours de la maladie, mais dans les derniers temps elles présentent un caractère très singulier : elles se calment comme par enchantement par la position couchée et se réveillent par la station et la marche.

L'examen du suc gastrique fait une heure après un repas d'épreuve montre qu'il s'agit d'un cas d'hyperpepsie chloro-

organique dans lequel l'acide chlorhydrique libre est très inférieur à la normale (0,15 au lieu de 0,44). Quant au liquide résiduel retiré le matin à jeun, il est très riche en peptones et ne contient pas d'acide chlorhydrique libre.

Après avoir soumis le malade pendant 6 mois sans succès à un traitement médical, on se décide à le faire opérer. Le chirurgien trouve l'estomac biloculé, contenant une tumeur en plaque à peine saillante le long de la grande courbure. On fait une gastrectomie de façon à enlever environ 3/4 de la totalité de la paroi stomacale. L'opération est rendue très difficile par l'existence de nombreuses adhérences reliant l'estomac aux organes voisins et particulièrement au foie.

Le malade meurt 2 jours après l'opération, de péritonite aiguë. A l'autopsie on ne trouve aucune autre altération : le reste de la paroi de l'estomac et tous les autres organes sont indemnes.

La tumeur infiltrée en plaque enlevée pendant l'opération commence à un travers de doigt du pylore et s'étend le long de la grande courbure jusque dans la région du grand cul-de-sac. Elle mesure après fixation 11 centimètres de long sur 8 de large. Au niveau de la partie la plus épaisse, elle atteint à peine 1 centimètre de hauteur. Le centre de cette tumeur est occupé par une ulcération du volume d'une pièce de 50 centimes.

Au microscope, on trouve au niveau de cette tumeur un placard de glandes de Brunner absolument typiques et comparables à celles d'un duodénum normal ; les couches musculaire et celluleuse de l'estomac sont très hypertrophiées, et les diverses tuniques sont infiltrées par des éléments cancéreux. Ceux-ci prédominent au niveau de l'ulcération signalée plus haut. La muqueuse stomacale, située en dehors de la zone infiltrée, présente des lésions de gastrite parenchymateuse.

I. — Ce cas se prête tout d'abord à des considérations anatomiques intéressantes. Il n'en existe, à notre connaissance, qu'un seul qui lui soit comparable, c'est le cas n° 1 de M. Hayem. La ressemblance est telle qu'il nous est arrivé de ne pas savoir si nous avions sous le microscope une de nos

coupes ou une de celles que M. Hayem a bien voulu nous permettre d'examiner comparativement. L'étude minutieuse des coupes ne nous a révélé que deux détails qui permettent de faire la distinction : la disposition particulière des foyers d'infiltration cellulaire dans notre cas et la richesse plus grande en vaisseaux sanguins dans celui de M. Hayem.

Les différences macroscopiques sont au contraire plus tranchées. Dans le cas de M. Hayem, l'infiltration brunnérienne formait un petit placard près du cardia et s'était compliquée de deux ulcères dont un perforant. Dans notre cas il y avait également une petite ulcération, mais le placard formé de glandes de Brunner était beaucoup plus étendu (11 centimètres de long sur 8 de large) et siégeait le long de la grande courbure en empiétant sur les faces antérieure et postérieure de l'estomac.

Lorsque les zones brunnériennes sont peu étendues, on peut à la rigueur se demander si la présence de glandes de Brunner n'est pas secondaire à un ulcère chronique ou à un cancer concomitant [1].

Une pareille interprétation ne saurait être invoquée dans notre cas, où il a fallu de longues recherches pour découvrir quelques rares points de dégénérescence épithéliomateuse au milieu d'un énorme placard de glandes de Brunner.

Pour nous, l'*infiltration brunnérienne est primitive* et la difficulté ne surgit que lorsqu'on veut en déterminer la nature. S'agit-il d'une néoplasie au sens rigoureux du mot, d'un véritable adénome de l'estomac ou, au contraire, d'une malformation congénitale, d'un groupe de glandes de Brunner aberrantes ?

D'après la définition qu'en donnent les classiques : « Les adénomes sont des tumeurs formées de tissu glandulaire : ils se développent dans des points où des glandes existent, aussi Lebert, qui en a eu le premier une conception nette, leur donnait-il le nom d'hypertrophies glandulaires [2]. »

Les adénomes ont donc une ressemblance intime avec les

1. MATHIEU, *Traité de Médecine* Charcot-Bouchard-Brissaud, tome IV, 2e édition, p. 309.
2. QUÉNU, *Traité de Chirurgie* Duplay-Reclus, tome I, p. 353.

glandes normales de l'organe où ils se développent. Nous ne connaissons pas d'exemple d'adénome reproduisant *fidèlement* un type glandulaire qui n'existe que dans un autre point de l'économie.

Pour accepter l'hypothèse d'une tumeur proprement dite, il faudrait donc admettre que le polyadénome gastrique ait pris naissance au niveau de glandes de Brunner erratiques situées dans la paroi de l'estomac. La filiation des phénomènes serait alors la suivante : existence anormale des glandes de Brunner, aux dépens desquelles se serait développée à l'âge adulte par exemple) une tumeur du type adénome.

Mais on relève un certain nombre de particularités qui ne sont guère favorables à l'idée d'une tumeur acquise.

N'est-il pas frappant de trouver une ressemblance *parfaite, absolue*, entre un adénome gastrique et les glandes de Brunner normales de l'intestin ? Ainsi l'adénome occupe rigoureusement la même situation par rapport aux tuniques de l'estomac que les glandes de Brunner par rapport aux tuniques du duodédum. Nulle part il n'y a de végétations, ni de bourgeonnements, et la limite entre la muqueuse et l'adénome se trouve partout à la même hauteur, à la même distance de la musculaire-muqueuse.

La zone brunnérienne de notre estomac n'est pas plus épaisse que celle de la couche des glandes de Brunner de certains duodénums.

Entre les grappes et les tubes glandulaires, on trouve des fibres conjonctives minces, absolument analogues à celles des glandes normales sans la moindre prolifération interstitielle, sans la moindre trace de réaction de la part du tissu envahi.

Et cette ressemblance avec les glandes normales n'existe pas seulement pour nos coupes ; elle est tout aussi marquée pour le cas n° 1 de M. Hayem, de sorte que les coupes de M. Hayem, les nôtres et celles d'un duodénum sont superposables presque au même degré que le seraient les épreuves positive et négative d'une même photographie.

Pour toutes ces raisons nous croyons qu'il faut considérer ces zones brunnériennes non comme des néoplasies

acquises, *mais comme des malformations congénitales, comme des groupes de glandes de Brunner aberrantes*. Cette interprétation est d'autant plus acceptable que l'on a signalé des pancréas accessoires [1] dans l'estomac et que l'on connaît les nombreuses analogies existant entre cet organe et les glandes de Brunner.

Nous devons nous demander maintenant quels sont les rapports qui existent entre les glandes de Brunner aberrantes et le cancer. Il ne paraît pas s'agir d'une simple coïncidence : le cancer ne s'est développé qu'au niveau du placard brunnérien et dans son voisinage immédiat, mais pas ailleurs; de plus, on voit dans certains points les acini glandulaires subir un commencement de dégénérescence épithéliomateuse. L'hypothèse du développement secondaire de plaques brunnériennes autour des points cancéreux ne paraît pas admissible pour les raisons énumérées plus haut. Notre observation ne fait donc que confirmer l'opinion de M. Hayem d'après laquelle le « polyadénome brunnérien », comme les autres variétés des polyadénomes, peut devenir le point de départ de néoformations cancéreuses. On pourrait s'étonner au premier abord de la fréquence relative (3 fois sur 4 cas connus) de la localisation cancéreuse au niveau de ces productions brunnériennes, mais cette prédilection des néoplasmes pour certaines malformations congénitales constitue une particularité bien connue en pathologie que l'on retrouve, entre autres, dans les nævi, les taches érectiles. Les glandes de Brunner aberrantes ont donc servi de point d'appel au cancer dans notre cas comme dans ceux de M. Hayem et de M. Soupault.

1. Klob (*Zeitschr. des Gesellschaft Wien. Arzte*, 1859, p. 732) a signalé, le premier, l'existence d'une petite glande pancréatique aberrante dans la paroi de l'estomac. Il s'agissait d'une petite tumeur plate ayant la structure histologique du pancréas et siégeant vers la partie moyenne de la grande courbure. L'auteur a cherché en vain un canal excréteur. Gegenbauer (*Arch. de Reichert*, 1863) a trouvé une glande analogue dans la paroi antérieure de l'estomac près de la petite courbure. Schirmer (*Beitrag. z. Geschichte und Anatomie d. Pancreas, Inaug. Dissert.* Bâle, 1893) a observé un pancréas accessoire dans la paroi antérieure de l'estomac à 1 centimètre de la grande courbure et à 10 centimètres de pylore. Il se présentait sous forme d'un petit noyau dur, blanc, du volume d'un haricot. Il y avait sur la muqueuse une petite papille perforée à travers laquelle on pouvait faire passer une soie fine.

II. — Notre pièce est trop compliquée pour que l'on puisse établir nettement les relations qui existent entre les lésions anatomiques et les différents symptômes présentés par le malade. Il est, en particulier, difficile de savoir si l'infiltration brunnérienne a contribué à la symptomatologie et dans quelle mesure elle l'a fait. La présence dans l'estomac de produits de sécrétion des glandes de Brunner est peut-être intervenue dans l'éclosion des premiers troubles dyspeptiques. Mais ces troubles s'expliquent tout aussi bien par l'existence d'une gastrite parenchymateuse provoquée ou au moins aggravée par les excès de table et les abus de médicaments.

Les hématémèses, la constatation d'un liquide résiduel contenant du sang, l'état d'anémie et de maigreur du malade doivent être mis sur le compte de la dégénérescence cancéreuse.

Quant à la douleur, elle a présenté dans notre cas ce caractère très particulier d'être une douleur de la station et de la marche. Il serait très difficile de comprendre qu'une lésion du système glandulaire ou que la présence de glandes de Brunner aberrantes dans l'estomac expliquât une douleur qui paraît tout à fait indépendante de la digestion et même des phénomènes mécaniques de l'estomac. Notre malade n'a pas noté une influence prépondérante de l'état de vacuité ou de plénitude de l'estomac sur la douleur. Il paraît souffrir avec l'estomac plein et avec l'estomac vide (il est vrai que son estomac n'était jamais absolument vide, puisque toutes les fois qu'on l'a tubé à jeun il contenait un liquide hématique). Nous ne croyons donc pas que l'explication de ces étranges douleurs se trouve ni dans l'appareil glandulaire ni dans l'appareil moteur de l'estomac. Le contact des liquides avec la petite ulcération cancéreuse qui siégeait dans un point déclive ne suffit pas non plus à lui seul à provoquer des douleurs à caractères si singuliers.

Mais notre malade a présenté des adhérences puissantes entre la petite courbure de l'estomac et le foie, adhérences qui ont rendu l'opération singulièrement difficile. Ne serait-ce pas là la cause des douleurs si particulières? Alors on comprendrait facilement que le tiraillement des adhérences

se produisit surtout pendant la station et la marche par la tendance naturelle de l'estomac plus ou moins chargé d'aliments à s'abaisser surtout dans un ventre qui ne lui offrait pas un soutient suffisant (sujet amaigri).

L'étude des adhérences gastriques est de date toute récente. Le seul signe qui paraît avoir une valeur incontestable, c'est l'aggravation des souffrances par la station debout et la marche, le soulagement ou la disparition de la douleur par le décubitus. Guelliot, de Reims (Congrès français de Chirurgie, 1896) avait déjà indiqué ce phénomène bien que d'une manière vague; mais c'est M. Merklen[1] et son élève Dupouy (*Thèse* Paris, 1898), qui ont insisté sur ce point. Dans leur cas commun la douleur existait aussi dans la position couchée, mais surtout dans les derniers temps elle s'exagérait énormément par la station et la marche. La laparotomie confirma le diagnostic porté à l'avance et permit de guérir le malade en coupant les adhérences.

Notre cas se place donc à côté des autres cas de périgastrite douloureuse déjà publiés, et surtout à côté de celui rapporté par M. Merklen. Il s'explique par celui-ci d'une manière parfaite : la même lésion (périgastrite), le même symptôme (douleur par tiraillement). Mais il le confirme aussi et il confirme la valeur de la douleur spéciale comme symptôme de périgastrite. Et à ce point de vue, par l'intensité des souffrances, par la pureté absolue de la douleur obéissant au tiraillement mécanique pendant la station et la marche et rien qu'à ces influences, il est particulièrement démonstratif.

Malgré l'intérêt qui s'attache à ces faits cliniques, notre observation paraît surtout digne d'attention en raison des particularités anatomiques qu'elle nous a montrées. Elle confirme point pour point la description anatomique du polyadénome gastrique à type brunnérien donnée par M. Hayem. Elle confirme également l'opinion de notre Maître d'après laquelle le polyadénome brunnérien peut devenir le point de départ de néoformations cancéreuses.

1. P. Merklen, Périgastrite douloureuse par ulcère simple de l'estomac. Double intervention chirurgicale. Amélioration. (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1899, p. 16. Séance du 6 janvier.)

Peut-être, enfin, est-elle venue éclairer d'un jour nouveau l'origine de ces zones brunnériennes de l'estomac. Si les vues que nous exprimons plus haut sont justes, *il faut attribuer au polyadénome brunnérien une origine congénitale, il faut le considérer comme une production hétérotopique des glandes de Brunner. Et si nous envisageons de cette façon les cas publiés, nous pourrons dire que les glandes de Brunner aberrantes de l'estomac, réunies par groupes plus ou moins nombreux, peuvent parfois constituer un véritable épaississement de la paroi stomacale. Elles peuvent siéger au voisinage immédiat du pylore (constatation faite par Cobelti, Hayem sur l'estomac, cas n° 2 de M. Hayem, cas de M. Soupault), ou occuper toute la grande courbure et une partie des faces antérieure et postérieure de l'estomac (cas de Socca et Bensaude), ou enfin rester limitées à la région du cardia (cas n° 1 de M. Hayem). Il est probable que dans ces derniers cas il n'existe aucune connexion entre les glandes de Brunner de l'estomac et celles du duodénum.* Quel que soit le siège des glandes de Brunner aberrantes, elles deviennent souvent le point de départ des lésions secondaires de l'estomac et en particulier de cancers.

L'existence de cette hétérotopie peut s'expliquer par le développement des glandes de Brunner. Celles-ci se développent probablement aux dépens d'évaginations directes et multiples de la paroi intestinale. Par le fait de la croissance quelques-unes de ces évaginations seraient entraînées plus ou moins loin de leur siège normal et viendraient se loger dans la portion du tube intestinal primitif qui plus tard formera l'estomac.

IV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SYRINGOMYÉLIE

ET DES AUTRES

AFFECTIONS CAVITAIRES DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

PAR

Par MM. Cl. **PHILIPPE** et J. **OBERTHUR**.

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES DE LA SALPÊTRIÈRE)

(PLANCHES XII ET XIII)

2e PARTIE

II. — LA FORME PACHYMÉNINGITIQUE DE LA SYRINGOMYÉLIE

Dans le chapitre précédent nous avons essayé de bien dégager et de mettre en lumière certains caractères histologiques et cliniques de la *syringomyélie commune*.

Nous avons proposé de l'appeler *syringomyélie cavitaire : syringomyélie*, pour conserver le terme créé par Ollivier d'Angers, et appliqué par lui et les auteurs qui l'ont suivi à des cas identiques, pour la grande majorité à ceux que nous rangeons sous cette dénomination; terme qu'il convient du reste de ne pas prendre au sens strictement étymologique et qui se trouve consacré par l'usage un peu dans tous les pays; — *cavitaire*, pour montrer qu'il y a formation d'une ou de plusieurs cavités *nettement individualisées*, pourvues d'une paroi *continue*, à tissu parfois cicatriciel. On pourrait aussi bien la qualifier de *scléreuse*, en considérant la nature de la production névroglique dominante, la consistance et l'aspect général de telles moelles; cette appellation conviendrait sur-

tout pour les cas où les cavités très réduites attirent moins l'attention que les parois névrogliques épaisses occupant la plus grande partie de la section de la moelle.

Nous croyons surtout cette dénomination nécessaire pour distinguer cette *forme habituelle de la syringomyélie*, d'une autre forme plus rare, le plus souvent rangée par ceux qui l'ont décrite dans les cadres les plus divers de la pathologie nerveuse.

Cette autre forme, que nous allons décrire présentement, nous proposons de l'appeler : *syringomyélie pachyméningitique*. L'aspect de la moelle, son processus histologique et l'évolution clinique de la maladie nous semblent assez spéciaux pour justifier pareille dénomination.

Dans nos autopsies nous avons été frappés d'emblée par les caractères macroscopiques des lésions, qu'il sera facile de contrôler en se reportant aux dessins annexés à ce travail (voir Pl. XII).

Dès l'ouverture du canal rachidien on constate la place énorme que tient le *paquet méningo-médullaire*. A la région cervicale, principalement, il a doublé, triplé de volume; il ressemble à un boyau gonflé. En plus d'un point, des adhérences intimes entre la surface externe de la dure-mère et le canal vertébral, principalement à la partie postérieure, rendent l'extraction difficile.

Ces adhérences sont isolées, plutôt que complètement circulaires, ce sont des brides fibreuses venant s'implanter au pourtour du trou occipital et à la surface des ligaments vertébraux postérieurs; jamais cependant on ne trouve aucun processus d'ostéite. Lorsqu'on a libéré le sac dural de toutes ses adhérences en sectionnant les ganglions spinaux le plus loin possible et qu'on a séparé la moelle du bulbe, on s'aperçoit, quand on la dépose sur la table d'autopsie, qu'elle présente à la région cervicale une hypertrophie considérable, un aspect fusiforme; quelquefois plusieurs renflements d'inégale importance se suivent avant d'arriver à l'apparence et au volume normaux, que l'on retrouve plus ou moins loin vers la région dorsale.

La surface externe du sac méningé, lisse sur une certaine

étendue, est, par places, très vasculaire, hérissée de villosités.

En considérant la surface de section, on voit de suite que l'hypertrophie dépend moins de la moelle que des méninges. Celles-ci forment tout autour de l'axe nerveux une virole fibreuse de 3 à 4 millimètres d'épaisseur; il s'agit là d'une véritable *pachyméningite interne hypertrophique* à prédominance *cervicale*, de consistance dure, qui empêche la moelle de s'affaisser.

Lorsqu'on incise longitudinalement le sac dural, on rencontre un tissu résistant, criant sous le scalpel, opaque dans sa zone externe, légèrement translucide et comme lardacé en allant vers la profondeur; les méninges dures et les méninges molles semblent ne faire qu'un seul bloc. On arrive en effet sur la moelle sans trouver de solution de continuité; à ce niveau même toute séparation est impossible; la symphyse méningo-médullaire est totale.

Les racines rachidiennes plongées dans cette gangue fibreuse, de laquelle on ne peut les séparer, semblent aplaties et atrophiées. Sur une notable longueur de la moelle cervicale, la symphyse est généralement complète avec maximum au niveau du renflement; elle diminue en gagnant le bulbe, région où la leptoméningite existe seule, enserrant les vaisseaux bulbo-protubérantiels et l'origine des racines nerveuses. Vers les premières racines dorsales, les méninges diminuent graduellement de volume et reprennent leur indépendance. Les lésions macroscopiques de la moelle ne sont pas moins remarquables (Pl. XII).

La moelle est bosselée dans une partie de son étendue, puis si on la palpe avec soin au niveau des régions les plus hypertrophiées, généralement à la région cervicale, on a une sensation de demi-fluctuation, on fait circuler sous le doigt des grumeaux de dimensions variées; en d'autres points la moelle ne se laisse que peu déprimer et donne une impression de crépitation douce.

Au moment où l'on entame cette moelle, il s'écoule par la surface de section un liquide lactescent ou jaunâtre, assez épais, grumeleux, qu'un examen microscopique extemporané montre composé de débris amorphes, granuleux,

à peine colorables, au milieu desquels nagent encore quelques éléments nerveux: tubes à myéline, cylindraxes fragmentés, tronçons cellulaires, quelques globules rouges, des corps granuleux...

Le liquide écoulé, dans les points où la lésion est au maximum, on aperçoit, au lieu de la substance grise, ainsi que des portions adjacentes des faisceaux blancs, un vaste trou à parois déchiquetées, d'aspect tomenteux, taillé à pic en pleine substance nerveuse.

En d'autres points la moelle ne présente pas de grandes cavités, elle revêt un aspect spongieux, elle apparait composée d'une série d'îlots de toutes dimensions, dont le centre a conservé la coloration du tissu sain, îlots séparés les uns des autres par des fentes étroites bordées d'une zone d'un gris rosé. Ailleurs la moelle paraît seulement éclatée, à la façon d'une pièce de bois dans laquelle on aurait enfoncé un coin; les pertes de substance visibles ne sont plus constituées que par quelques fentes à direction radiaire partant de la substance grise centrale et allant aboutir à la périphérie. Quoi qu'il en soit, c'est toujours dans la substance grise que la lésion est cantonnée au début, et au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la région où le processus est au maximum, on ne trouve plus de pertes de substance qu'au voisinage du centre de la moelle ou dans les cornes postérieures.

L'examen histologique devra, bien entendu, envisager surtout les points où la lésion est à une période encore pas trop éloignée du début afin d'en bien saisir les diverses phases.

En parcourant d'abord les préparations où les lésions débutent, puis en se rapprochant peu à peu des points fortements injuriés, nous trouvons, comme l'examen macroscopique nous le faisait prévoir, que c'est encore dans la substance grise centro-postérieure que s'observent les premiers phénomènes; l'atmosphère névroglique des vaisseaux est proliférée, les fibrilles névrogliques sont hypertrophiées, mais la fibrillation est peu nette, le stroma interstitiel se colore fortement, uniformément, les espaces qui séparent les éléments nerveux sont comme œdémateux, les vaisseaux sont nombreux, généralement perméables, leurs parois sont

épaissies, souvent en voie de dégénérescence hyaline ou envahies par de nombreuses fibrilles formant un anneau plus ou moins épais; les noyaux des cellules névrogliques sont abondants, très riches en chromatine; leur protoplasma est étendu, mais ses contours sont peu nets; les fibrilles émanées sont épaissies et trahissent leur état de souffrance par la surcoloration qu'elles présentent sur les coupes traitées par le carmin ou le Van Gieson.

Dans la gaine adventice des vaisseaux, ainsi que dans l'épaisseur de leurs parois, il existe une prolifération manifeste des cellules fixes; quelques globules blancs sont diapédésés; somme toute, à cette phase initiale, l'attention est surtout attirée par l'hyperplasie du tissu interstitiel, hyperplasie surtout périvasculaire, mais s'étendant très loin d'une manière diffuse.

Bientôt, en des points multiples, les éléments névrogliques, principalement les fibrilles, deviennent granuleuses; à côté de points qui se coloraient intensivement, d'autres se teignent à peine par les mêmes réactifs, les prolongements des cellules névrogliques se résolvent en une fine poussière amorphe, laissant encore visible le noyau entouré d'un peu de protoplasma déchiqueté (Pl. XIII, fig. B et C).

Cette désintégration devient disséquante, gagnant de proche en proche, détruisant toute la substance grise, pénétrant bientôt dans les cordons blancs qu'elle divise en îlots, en suivant les sillons vasculaires ou conjonctifs émanés des méninges, ou même sans aucun ordre apparent.

Au milieu de cette vaste perte de substance, flottent des blocs de substance nerveuse, aux contours déchiquetés, des vaisseaux isolés ou réunis en amas, qu'entourent encore un lacis de fibrilles enchevêtrées, des cellules nerveuses atrophiées, des tronçons de tubes nerveux, des cellules névrogliques privées de leur chevelu, quelques corps granuleux et des placards de substance amorphe, vitreuse, dernier terme sans doute de la dégénérescence de tous ces éléments.

Il s'agit là, en somme, d'une prolifération névroglique, rapidement dégénérative, infiltrée et diffuse. Ici toute la névroglie s'hypertrophie, pour ainsi dire, en même temps

sur une large étendue, et se nécrose ensuite rapidement, sans manifester aucune tendance réactionnelle ou réparatrice.

Les vaisseaux, avons-nous dit plus haut, subissent une hypertrophie de leur gaine adventice, un envahissement de leurs parois par un processus fibreux, quelquefois aussi la transformation hyaline de leurs tuniques avec une prolifération généralement abondante de leurs noyaux.

Mais il faut remarquer que le processus cavitaire autour d'eux commence bien avant leur oblitération, et la plupart des vaisseaux qui flottent librement dans les cavités sont encore parfaitement calibrés.

Les altérations du parenchyme sont loin d'être négligeables, non qu'il existe ici des modes réactionnels absolument spéciaux, mais à cause de leur intensité. Du côté des cellules nerveuses on constate une disparition complète des prolongements dendritiques, une atrophie du corps cellulaire; les éléments chromatiques sont dissous, réduits en poussière, le protoplasma est chargé de pigment, souvent avec de grosses vacuoles, les cellules ne sont plus bientôt que des moignons informes, sans noyau ou nucléole visibles; les tubes nerveux sont plus souvent dilatés qu'atrophiés; la myéline devient granuleuse, fragmentaire; le cylindraxe, de son côté, subit une série de modifications; il peut devenir filiforme, mais surtout il s'hypertrophie au point de remplir toute la lumière du tube nerveux; il se renfle en certains points, se contourne en divers sens, devient très fibrillaire ou se creuse de vacuoles (Pl. XIII, fig. G).

Ces modifications parenchymateuses n'ont, il est vrai, rien de pathognomonique, car nous les rencontrons à un degré variable dans beaucoup d'affections chroniques et subaiguës du système nerveux : la question de leur degré plus ou moins grand de contingence se pose ici comme elle se posait pour la forme cavitaire sans qu'il nous soit davantage possible de résoudre ce problème.

Nous avons insisté naguère dans une communication à la Société de Neurologie[1] sur la fréquence des lésions ménin-

1. PHILIPPE et OBERTHUR, Syringomyélie et Pachyméningite cervicale hypertrophique (*Société de Neurologie*, 7 décembre 1899).

gées au cours de la syringomyélie. Nous avons rencontré, même dans les formes cavitaires à une période avancée, et cela d'une manière assez constante en certains points, de l'épaississement méningé, portant aussi bien sur les méninges dures que sur les méninges molles; méningite surtout fibreuse avec lésions légères, mais indiscutables, des tuniques vasculaires. Dans la forme que nous étudions présentement, ces lésions sont au maximum; leur aspect n'est pas moins particulier, examiné à l'aide du microscope, qu'il ne l'était à l'état frais.

Les couches les plus externes de la dure-mère sont formées de fibres conjonctives tassées les unes contre les autres, généralement bien individualisées, se colorant bien, avec des noyaux allongés. En allant vers la profondeur on trouve des séries de couches de fibres, les unes longitudinales, d'autres circulaires ou plexiformes, dont, par places, les éléments deviennent moins distincts; ils présentent un diamètre plus considérable, se surcolorant facilement, puis toute différenciation disparaît, au point de ne plus former qu'une masse d'aspect hyalin, n'ayant plus d'affinité pour les colorants; bref, le tissu semble en voie de dégénérescence. bien que les points complètement nécrosés soient exceptionnels. Au milieu de cet épaississement fibreux on aperçoit des traînées de cellules embryonnaires en quantités parfois considérables, ainsi qu'un certain nombre de vaisseaux néoformés; les parois vasculaires sont parfois entourées d'un tourbillon de fibres qui les envahissent, aspect analogue à celui des nodules que l'on voit dans la moelle. D'autres fois il y a un certain degré d'endartérite, voire même des lésions beaucoup plus importantes allant jusqu'à l'oblitération complète par thrombus vitreux. Nous avons noté aussi quelquefois des hématomes, ou plutôt de véritables lacs sanguins, dont la paroi était munie d'une couche endothéliale, où les éléments semblaient doués d'une complète vitalité; très rares, au contraire, sont les masses de pigment sanguin cristallisé, que l'on rencontre si abondamment dans certaines pachyméningites caséeuses. (Voir pl. XIII, fig. A.)

Il est parfois difficile de trouver la limite entre les

méninges molles et les méninges dures, le sillon arachnoïdien n'existe plus, ou bien se trouve entièrement comblé par des éléments cellulaires et des vaisseaux diversement lésés. Au-dessous de l'arachnoïde, la fibrose méningée ne diffère guère de celle de la dure-mère; peut-être ici les fibrilles sont-elles moins robustes, en couches moins régulières, avec une plus grande abondance d'éléments cellulaires.

Les racines apparaissent au milieu de cette gangue conjonctive, leurs éléments sont dissociés, leur démyélinisation est en rapport avec leur engainement. Cette sclérose des racines se poursuit jusqu'aux ganglions rachidiens, dont les cellules sont noyées dans une atmosphère fibreuse riche en noyaux.

Sur toute la circonférence de la moelle, l'adhérence de la pie-mère est extrême, de nombreuses travées fibro-vasculaires en émanent et sillonnent profondément la substance blanche périphérique.

Cette méningite totale s'observe surtout au voisinage du renflement cervical, ainsi que vers la région du collet. Au fur et à mesure que l'on gagne la moelle dorsale, les méninges se séparent, l'espace arachnoïdien devient plus large, l'infiltration cellulaire diminue, les vaisseaux reviennent au type normal et les racines rachidiennes reprennent leur liberté.

D'emblée, dès à présent, nous pouvons dire en considérant ces lésions méningées qu'il ne s'agit point vraisemblablement d'une méningite tuberculeuse, ni d'un processus syphilitique, ni d'une autre méningite microbienne.

La pachyméningite tuberculeuse n'est pas aussi continue sur une grande longueur, elle est formée de placards d'épaisseur variable, plus souvent lombaire ou dorsale que cervicale; la moelle au niveau des lésions maximum est atrophiée, comprimée au lieu d'être hypertrophiée comme c'est la règle ici. De plus, et c'est le fait le plus important, elle est pour ainsi dire toujours *liée à un processus* ancien ou récent d'*ostéite bacillaire*, qui semble être le point de départ des autres lésions. La pachyméningite est externe autant qu'interne. Dans la pachyméningite bacillaire, ce n'est jamais une fibrose aussi généralisée; c'est un mélange de fibrose et de caséifi-

cation; l'endartérite et l'endophlébite sont énormes et les dépôts de pigment sanguin dans le tissu hyperplasié sont nombreux. Enfin il y a les éléments caractéristiques de la bacillose, microbes et cellules que nous n'avons rencontrés dans aucun de nos cas.

Il ne suffit point également d'avoir constaté quelques traînées d'éléments embryonnaires pour dire qu'il s'agit d'un processus syphilitique. Outre que dans l'anamnèse de nos malades nous avons pu bien rarement trouver des probabilités de syphilis, nous savons que la méningo-myélite spécifique est tout à fait différente. La pachyméningite rachidienne gommeuse est l'exception et n'est jamais aussi symphysaire : c'est surtout une leptoméningite, localisée de préférence à la portion inférieure de la moelle dorsale ou de la moelle lombaire, et les lésions vasculaires qui l'accompagnent sont d'un type bien spécial, qu'un examen attentif ne permet pas de confondre avec les altérations présentées par nos cas.

S'agit-il d'une autre pachyméningite microbienne? La chose est bien improbable. Jamais nous n'avons pu déceler une bactérie dans nos coupes, et l'ensemencement ou l'inoculation du tissu pathologique a toujours donné un résultat négatif. L'absence totale des leucocytes polynucléaires, si abondants dans les méningites microbiennes, plaide également contre cette hypothèse.

Nous sommes donc en présence d'une méningite totale fibreuse avec lésions vasculaires d'une structure et d'un aspect bien particulier, qui la séparent nettement des affections que nous venons de citer.

Semblables moelles pathologiques, dont les pertes de substance s'accompagnent de grosses lésions méningées, ont été déjà décrites par bien des auteurs. Mais beaucoup d'entre eux ne les ont pas expressément rattachées à la syringomyélie.

C'est Joffroy[1], le premier, dans un article écrit en 1869 avec Charcot, puis dans sa thèse, en 1873, qui nous a fait

1. Charcot et Joffroy, Deux cas d'atrophie musculaire progressive (*Arch. de Physiol.*. 1869; — Joffroy. De la Pachyméningite cervicale hypertrophique d'origine spontanée (*Thèse* Paris, 1873).

connaître ces lésions méningées et médullaires. Il eut le mérite d'y rattacher des cas anciens épars dans la littérature médicale, les cas publiés par Gull, par Laënnec, par Andral, par Hutin. La plupart de ces observations anciennes devaient du reste revenir plus tard à la syringomyélie.

A. Baümler dans son travail fondamental, Joffroy lui-même dans des travaux plus récents, devaient considérer les lésions observées par ces anciens auteurs comme relevant de la syringomyélie, lorsqu'on reprit l'étude de cette affection.

Toujours est-il qu'avant cette période, des cas identiques à ceux que nous venons de décrire furent étudiés par Joffroy et rattachés dans sa thèse à *la pachyméningite cervicale hypertrophique d'origine spontanée.*

Nous ne pouvons citer ici dans son entier la magistrale description qu'il donne des altérations méningées et médullaires de l'un de ses cas; nous nous bornerons à reproduire le passage concernant les lésions de désintégration de la moelle; il s'exprime de la manière suivante.

« A la région cervicale la substance grise a perdu, à peu près dans tous les points de son étendue, l'aspect normal. On y distingue en effet un nombre considérable d'éléments nucléaires colorés par le carmin, souvent réunis en amas et pressés les uns contre les autres; les vaisseaux y sont en outre très nombreux et plus volumineux qu'à l'ordinaire, leurs parois sont épaissies et leur gaine lymphatique offre une multiplication considérable des noyaux.

« Ailleurs, surtout dans les cornes postérieures, les noyaux sont, par places, moins nombreux et paraissent englobés dans une substance amorphe, finement grenue, demi-transparente et de consistance molle. Enfin en d'autres points de ces mêmes cornes postérieures, les noyaux ont disparu et la substance amorphe constitue là, à elle seule, des foyers plus ou moins volumineux, à contours nettement accusés et circonscrits par une sorte de zone ou mieux de membrane très résistante.

« Nous désignerons ces foyers sous le nom de désintégration granuleuse en raison de l'analogie qu'ils nous semblent

présenter avec la lésion particulière décrite par L. Clarke sous la même dénomination...

« Des coupes transversales, pratiquées successivement dans la moelle à diverses hauteurs et suffisamment multipliées, montrent que les foyers observés sur les surfaces de section correspondent à de longs canaux qui parcourent l'organe dans le sens de son grand axe, suivant un trajet en général rectiligne, mais offrant cependant çà et là quelques déviations, de telle sorte que ces canaux, enveloppés de toutes parts par la substance grise, dans la plus grande partie de son étendue, intéressent cependant en certains points la substance blanche. »

Des figures très démonstratives, dessinées d'après nature par Pierret, accompagnent ce travail et montrent qu'il s'agit, dans l'une des observations au moins, d'une grosse moelle fusiforme absolument semblable à celles que nous avons observées et figurées ici.

Disons bien, dès maintenant, que nous n'entendons pas par là nier l'individualité de la pachyméningite cervicale hypertrophique et l'identifier dans tous les cas avec la syringomyélie. Nous pensons seulement que *dans un certain nombre de cas décrits autrefois comme de la pachyméningite, le diagnostic doit être revisé en faveur de la syringomyélie.*

Cette formule primitive de la pachyméningite, dans le cas où la moelle était altérée par des pertes de substance, s'est du reste modifiée. On y a vu plus tard de *la syringomyélie consécutive à la pachyméningite.*

La compression, l'inflammation, la stase occasionnée par cette dernière, seraient les causes de la prolifération névroglique et des cavités.

A cette dernière interprétation se rattachent actuellement Brissaud[1] et Rosenblath[2]. D'autres, parmi lesquels nous citerons surtout Miura[3], voient dans la prolifération des noyaux névrogliques, dans l'hypertrophie de la moelle et

1. Brissaud, *Leçons sur les maladies nerveuses* (Salpêtrière, 1893-94).
2. Rosenblath, Zur Casuistik der Syr. und. Pachym. cervic. hypertr. (*D. Arch. f. klin. Medic.*, Bd. LI, H. 2 et 3).
3. Miura, Ueber Gliom des Rückenmarkes und Syring. (*Beitr. z. path. Anat. und allg. Pathol.*, Bd. XII).

des méninges, la raison suffisante pour considérer ce processus comme une formation néoplasique à point de départ médullaire ou méningé, néoplasme qui finit par se ramollir et se nécroser. Une autre opinion, très voisine du reste, dont le représentant le plus autorisé est Hoffmann [1], admet bien qu'il s'agisse dans cette forme d'une syringomyélie, mais cette syringomyélie est spéciale, d'une nature absolument differente de la forme habituelle; ses éléments, tant méningés que médullaires, relèvent aussi d'un processus néoplasique. C'est une gliomatose qui peut être de plusieurs variétés (myxogliome, gliosarcome, etc.). Il l'oppose nettement à l'autre forme (notre forme cavitaire) qui, d'après lui, est toujours et simplement consécutive à une anomalie de développement du canal central. Au point de vue clinique, il signale l'évolution rapide de cette syringomyélie néoplasique.

Pour notre part, ayant pu observer cinq cas typiques de ces grosses moelles cavitaires avec pachyméningite, nous n'hésitons pas à dire qu'il s'agit là d'une *syringomélie véritable, dont la nature est identique à celle de la forme cavitaire et scléreuse.*

Il n'existe entre les deux processus : cavitaire et pachyméningitique, qu'une différence d'intensité. La confirmation de cette identité nous a été fournie par un cas particulièrement heureux [2]. Il s'agissait d'une malade de 50 ans, atteinte depuis dix ans de paraplégie lentement progressive portant presque uniquement sur les membres inférieurs, avec troubles de sensibilité étendus à tout le domaine paralysé, allant jusqu'à l'abolition complète de toutes les sensibilités, y compris la sensibilité articulaire. L'incontinence des urines et des matières était devenue totale; l'observation clinique ne fut pas malheureusement aussi complète qu'il eût été désirable, étant donné l'état précaire dans lequel la

1. Hoffmnan, Zùr Lehre von der Syringomyelie (*D. Zeitschr. f. Nervenh.*, Bd. III).

2. Le cas a été antérieurement publié par A. Gombault et l'un de nous à un autre point de vue. (Voir *Archives de Médecine exéprim.*, t. VI.) *Contribution à l'étude des lésions systématisées dans les cordons blancs de la moelle épinière*, par A. Gombault et Cl. Philippe, et à la fin de ce travail, observation IX.

malade était entrée à l'infirmerie, où elle ne tarda pas à succomber. L'examen de la moelle et des méninges rachidiennes révéla une très grosse moelle cervicale, grosse surtout au niveau de l'émergence des 7e et 8e racines, sans méningite considérable. De la 1re à la 8e dorsale, la moelle était entourée d'un anneau de pachyméningite avec symphyse totale. A partir de la 7e dorsale cette adhérence diminuait, et les méninges reprenaient leur structure normale vers le commencement de la moelle lombaire.

Sur les coupes transversales, on notait un maximum des lésions vers la 8e racine cervicale et les 1res dorsales. A ce niveau la moelle, très renflée à l'état frais, s'était aplatie après section et présentait une vaste perte de substance intéressant toute la substance grise et une bonne portion de la substance blanche avoisinante, la cavité était taillée à pic sans parois propres. Il en était de même dans toute la moelle cervicale au-dessus de ce point, quoique à un degré beaucoup moindre; la substance grise, surtout au voisinage de la base des cornes postérieures, présentait cet aspect spongieux, ces îlots séparés par des vaisseaux entourés d'une zone névroglique dégénérée qui sont caractéristiques.

Vers la 5e racine dorsale, la moelle quoique entourée encore d'une pachyméningite considérable, changeait complètement d'apparence : la cavité se réduisait à une fente médiane linéaire occupant la commissure postérieure et une partie de la substance grise centro-postérieure des deux côtés; cette fente était entourée d'une zone de sclérose névroglique fibrillaire ; bref, l'aspect caractéristique de la syringomyélie cavitaire classique, aspect qui se continuait jusqu'à la fin de la moelle dorsale, où la lésion syringomyélique se terminait en pointe au niveau de la base de la corne postérieure gauche.

En somme, la lésion de la syringomyélie cavitaire s'accompagnait d'une grosse pachyméningite de la 5e à la 10e racine dorsale, tandis que l'on trouvait les lésions de gliose lacunaire diffuses coexistant avec la pachyméningite de la 5e dorsale à la 1re dorsale, indépendantes au contraire de la 8e cervicale au collet du bulbe.

On pourrait objecter qu'il y a dans ce cas une coexistence fortuite de deux processus différents : qu'une syringomyélie classique est venue se joindre à la pachyméningite. Il n'y a évidemment aucune impossibilité en soi à ces cumuls de processus pathologiques divers sur une même moelle. Nous savons seulement que ces associations morbides sans relations causales sont assez rares.

Dans le cas qui nous occupe, nous croyons qu'il n'en est pas ainsi. En effet, si ce cas est unique dans sa pureté, nous avons trouvé, en pratiquant des coupes de nos autres moelles à tous les niveaux, que dans presque toutes les moelles cavitaires, en certains points où les lésions semblaient évoluer d'une manière aiguë, la paroi de la cavité manquait, la fonte des éléments névrogliques était rapide; on rencontrait en somme le même processus que dans la moelle pachyméningitique. La plupart des cavités bulbaires sont ainsi constituées.

De même, sur nos grosses moelles avec pachyméningite s'étendant sur une grande longueur, où les cavités déchiquetées ne s'entourent habituellement d'aucune paroi réactionnelle, il nous a été le plus souvent possible de rencontrer, à certains niveaux, de petites cavités limitées par un tissu fibrillaire dense, très végétant, et dans le voisinage des vaisseaux, de nombreux nodules à tendance proliférative, ou bien des îlots détachés de substance nerveuse ou de vaisseaux s'entourant d'une zone de sclérose plus ou moins épaisse.

Un fait aussi fréquent, constant même, ne peut être considéré comme une simple coïncidence.

Du reste, si l'on examine avec soin le début et la nature de la prolifération et de la destructien névroglique dans les deux cas, on s'aperçoit que les deux processus ont de singulières analogies : Mêmes localisations au début, mêmes modes de formation glieuse autour des vaisseaux de la substance grise et dans le réticulum névroglique de la corne postérieure, mêmes relations purement accidentelles avec le canal central; même fonte du tissu hyperplasié, avec cette seule différence que, *dans un cas, la phase proliférative est de*

longue durée, la nécrose est tardive, et les cavités tendent habituellement à se limiter par la formation de parois névrogliques denses.

Dans l'autre forme, au contraire, *très courte est la période d'envahissement névroglique, la phase dégénérative arrive de bonne heure*, et cette gliose plus diffuse tend à gagner indéfiniment sans limiter ses ravages. Dans un cas la gliose est proliférative, puis tardivement, dégénérative; dans l'autre, la tendance dégénérative l'emporte rapidement sur l'hyperplasie.

Le fait, d'ailleurs, d'avoir constaté la même méningite fibreuse avec altération des vaisseaux et des autres éléments du même type dans des cas de syringomyélie cavitaire qui sont loin d'être des exceptions, plaide en faveur de notre interprétation [1] : sur une hauteur de quelques millimètres, à la région du collet du bulbe ou des premières racines cervicales, on trouve une bague de méningite symphysaire, puis, en des points variés, principalement au voisinage des racines, quelques îlots épaissis de la dure-mère que le microscope montre formé par une hypertrophie numérique et individuelle des fibres constitutives avec prolifération des vaisseaux et épaississement fibreux de leurs parois. Un certain degré de pie-mérite est la règle sur la plus grande longueur de ces moelles. Tous ces phénomènes n'atteignent point toutefois le même degré d'intensité que dans la forme pachyméningitique.

L'influence de la méningite sur l'évolution des lésions médullaires a été diversement interprétée. Quelques auteurs (Brissaud, Rosenblath) semblent lui accorder une importance capitale : la syringomyélie serait secondaire à la pachyméningite.

L'étude de nos diverses moelles pachyméningitiques ne nous permet pas de partager cette opinion. Tout d'abord la concordance entre le niveau de l'épaississement méningé et la lésion cavitaire n'est pas rigoureusement constante ; ainsi dans le cas mixte rapporté plus haut, les plus grosses pertes

1. Voir nos observations VI, VIII, IX, XI.

de substance étaient au-dessus de la pachyméningite et se continuaient très loin d'elle. De plus, au niveau où la symphyse était la plus forte, on avait une simple cavité linéaire entourée d'une zone de gliose fibrillaire.

Dans un deuxième cas (obs. XI), c'est vers la seconde racine cervicale que la symphyse existe; ailleurs les méninges sont légèrement épaissies, et cependant c'est au niveau seul du point symphysaire que la moelle prend l'aspect scléreux; ailleurs elle est spongieuse, divisée en îlots en voie de désintégration rapide et cela jusqu'à la moelle dorsale inférieure.

Dans un autre cas (obs. XII), la pachyméningite est extrêmement dense et épaisse dans toute la moelle cervicale, et pourtant à sa partie supérieure on trouve une section arrondie de la moelle sans aucune cavité, alors que plus bas la moelle est aplatie et fendillée, et plus bas encore, avec une méningite bien moindre, il y a une destruction complète de la substance grise. Dans les autres cas que nous avons étudiés, le parallélisme est à peu près complet entre les lésions méningées et les lésions médullaires.

L'hypothèse d'un retentissement à distance, d'une oblitération vasculaire pourrait-elle expliquer ce défaut de concordance des deux ordres de lésions? Le système circulatoire de la moelle ne prête guère à semblable interprétation; les voies de suppléance sont nombreuses, et la destruction de la moelle et de ses enveloppes à un niveau ne produit pas de ramollissement en un point éloigné. D'ailleurs, malgré les altérations des vaisseaux dans nos cas, altérations consistant bien plus en une périartérite qu'en une endartérite oblitérante, il y avait une néoformation vasculaire suffisante pour assurer l'irrigation.

Des faits comparatifs viennent également appuyer notre manière de voir. Dans les myélites syphilitiques et surtout tuberculeuses, dans les processus inflammatoires qui s'organisent consécutivement à une fracture des vertèbres et compriment fortement la moelle, rien de semblable ne s'observe. On voit bien des destructions, des ramollissements complets de la moelle, d'un mécanisme histologique, à vrai dire, bien

différent, mais ils sont strictement limités au point de la compression et en rapport étroit avec les lésions des méninges. Dans ces points *la moelle n'est pas hypertrophiée* dans son diamètre mais bien *au contraire fortement atrophiée.*

Le cas n'est pas rare d'observer également une grosse pachyméningite tuberculeuse avec obstruction bien plus considérable des vaisseaux sans que la moelle réagisse par aucun processus cavitaire.

En conséquence, les lésions médullaires ne nous paraissent pas dirigées par le processus méningé; nous serions plutôt disposés à admettre que *ces deux ordres de lésions se développent simultanément sous la dépendance d'une même cause* : localisations différentes d'un processus unique, processus qui n'atteint les méninges que lorsque l'action pathogène est d'une certaine intensité.

Évidemment, nous croyons qu'à un certain degré de leur évolution, les lésions des méninges peuvent retentir sur la moelle, et *vice versa.* La stase, l'œdème, favorisés par la compression méningée et le rétrécissement du calibre des troncs vasculaires, peuvent aider à produire quelques foyers lacunaires par un mécanisme de ramollissement banal. Ce sont là des altérations très contingentes, qui ne jouent qu'un rôle de deuxième ordre.

De ces deux sortes de lésions, méningite d'une part, gliose et cavités médullaires consécutives d'autre part, les dernières semblent de beaucoup les plus constantes, elles s'observent sur une étendue bien plus considérable de l'axe médullaire, et en dehors des points où s'observe la méningite, tout nous porte à les considérer comme d'une importance capitale, qui justifie le terme de syringomyélie pachyméningitique.

Il nous reste à examiner si, comme pour la forme cavitaire, à ces lésions de syringomyélie pachyméningitique correspond un ensemble symptomatique qui permette de différencier ce type au point de vue clinique comme au point de vue histologique.

Les modifications structurales que nous a révélées le microscope nous font penser à un processus de marche assez

rapide, à une évolution aiguë. L'observation clinique corrobore pleinement les données de l'anatomie pathologique.

Dans des cas que nous avons pu identifier avec les nôtres, Hoffmann, Miura, ont signalé une évolution particulièrement rapide, maligne. C'est aussi ce que nous avons généralement observé.

Après une période prodromique plus ou moins longue, très vague, les malades en très peu de temps arrivent à une impotence souvent complète qui s'installe en quelques mois, quelquefois en quelques jours, presque subitement, portant sur les membres supérieurs et s'étendant vite aux quatre membres. Souvent ces phénomènes parétiques s'accompagnent de phénomènes douloureux terribles dans la région de la nuque et dans les épaules. L'atrophie musculaire n'est pas objectivement au prorata de l'impotence, les muscles ici ne sont pas pris un à un, mais pour ainsi dire en bloc. Aussi les déformations des membres, et surtout celles de la colonne vertébrale, sont-elles généralement moins évidentes que dans la syringomyélie classique.

Les sphincters se prennent de bonne heure, les troubles trophiques et les eschares s'établissent facilement. Au point de vue de la sensibilité, ce n'est pas souvent la dissociation franche superposée à l'atrophie musculaire, mais bien plutôt des anesthésies totales à tous les modes, des troubles très profonds de la sensibilité articulaire et du sens musculaire. L'incoordination motrice est quelquefois absolue; les signes d'Argyll, de Romberg, ici, s'observent fréquemment.

Au bout d'une période d'impotence variable, mais jamais bien longue, la maladie se met tout d'un coup à marcher à grands pas; les vertiges, les syncopes entrent en scène et se succèdent sans interruption. Les malades meurent subitement d'un ictus bulbaire, ou bien d'infection consécutive à leurs eschares, à la cystite purulente.

Bref tous les symptômes de la série syringomyélique sont plus ou moins représentés, mais c'est une forme rapide, qui brûle les étapes; c'est la syringomyélie à évolution maligne. la forme douloureuse, rapidement paralytique, sans rémissions, elle tue à brève échéance.

III. — CARACTÈRES SPÉCIFIQUES DE LA SYRINGOMYÉLIE. — SON DIAGNOSTIC AVEC LES AUTRES LÉSIONS CAVITAIRES DE LA MOELLE. — SA NATURE.

Pour affirmer le diagnostic histologique de syringomyélie, qu'il s'agisse de l'une ou de l'autre variété de l'affection, il ne nous suffit pas, avons-nous dit, de constater des cavités médullaires, il nous est encore nécessaire de rencontrer d'autres modifications élémentaires bien plus caractéristiques.

A coup sûr, les altérations profondes du parenchyme, les lésions des tuniques vasculaires, l'hypertrophie fibreuse des méninges sont loin d'être négligeables, mais toutes ces choses, malgré leur importance, ne sont pas capables à elles seules de nous faire porter sûrement le diagnostic de syringomyélie. Les modifications hyperplasiques et dégénératives de la névroglie, *l'aspect spécial de la gliose* nous dirigeront bien davantage.

Cette *gliose*, au début, a toujours le même siège topographique dans la substance grise centro-postérieure, région de la moelle la plus riche en névroglie fibrillaire. La prolifération initiale se fait au voisinage des paquets vasculaires, dans leur atmosphère névroglique; elle tend à s'étendre en tache d'huile vers l'intérieur, en même temps qu'elle gagne la paroi la plus interne du vaisseau. Sa marche est pour ainsi dire tracée d'avance, presque systématisée, poussant des prolongements dans la corne postérieure d'un côté, puis traversant la région commissurale, le plus souvent en arrière, pour gagner la région symétrique du côté opposé. Elle respecte longtemps la tête des cornes postérieures, *n'envahit que tardivement et d'une manière inconstante les cordons blancs de la moelle.*

La dégénérescence du tissu névroglique ainsi formé est fatale, quelquefois à très brève échéance, plus fréquemment après une végétation considérable. Le processus, si lent soit-il, est cependant toujours actif; sur une même coupe on rencontre toujours des points où la névroglie est hyperpla-

siée, d'autres, au contraire, où elle dégénère. Nécrose, avons-nous dit, bien particulière et survenant en dehors de tout processus de ramollissement d'origine circulatoire. C'est une nécrose élémentaire primitive.

Cettte destruction aboutit à la formation de cavités dont la topographie est la même que celle de la gliose primitive. Dans les cas très avancés, la cavité syringomyélique peut être énorme, confondue avec les cavités secondaires d'origine mécanique; en conséquence il est nécessaire de pratiquer des coupes à tous les étages afin de trouver les cavités typiques en pleine évolution, qu'elles s'entourent d'une zone névroglique réactionnelle ou qu'elles apparaissent taillées à pic, comme dans les cas rapidement nécrosants.

N'oublions pas cependant que les deux processus se combinent toujours plus ou moins. Peut-être ce processus pachyméningitique, se substituant en certains points au processus scléreux, nous donne-t-il l'explication des poussées aiguës, de cette marche soudain rapide des phénomènes morbides, au cours d'une syringomyélie à marche classique.

Au point de vue élémentaire, nous voyons que cette gliose est constituée par les cellules et les fibres névrogliques normales; cellules araignées, cellules à pinceau, cellules étoilées, munies de nombreux prolongements fibrillaires. Ces éléments subissent des modifications de nutrition, le noyau est plus ou moins arrondi, plus ou moins riche en chromatine, le protoplasma plus ou moins colorable ou granuleux; mais *ces cellules ne sont jamais déviées de leur type morphologique*.

Aux dépens de quelle névroglie se fait cette gliose? Est-ce aux dépens des cellules épendymaires normales ou aberrantes, comme le veut Hoffmann?

Nous croyons pouvoir répondre, en nous basant sur nos observations personnelles, d'une manière négative.

Au sein des masses névrologiques hyperplasiées, les cellules épendymaires se rencontrent très inconstamment; au début du processus, elles en semblent complètement indépendantes; plus tard elles réagissent par prolifération au voisinage du processus, comme c'est la règle dans tout processus

d'irritation médullaire, et l'on ne saurait considérer cette hyperplasie comme dirigeant la gliose, alors qu'elle lui est manifestement secondaire. D'ailleurs le canal central prend dans la formation des cavités une part très variable. Au début nous le trouvons toujours indépendant des masses glieuses voisines, légèrement dilaté ou contenant un certain nombre de cellules cubiques, simple réaction irritative. Cette indépendance peut s'observer d'un bout à l'autre de la moelle, et l'on verra alors de très importantes cavités sans revêtement épithélial, en pleine gliose, n'ayant en aucun point de relations avec l'épendyme.

Nous avons pu ainsi dans l'ensemble de nos cas, qu'il s'agisse de l'une ou de l'autre forme de la syringomyélie, trouver maintes fois cette indépendance. En bien des points, au milieu d'une cavité importante, intéressant la plus grande partie de la substance grise, se trouvait un bloc de tissu médullaire libre ou attenant encore par un point de sa surface à la région commissurale; au centre de ce bloc on apercevait nettement la coupe du canal épendymaire non altéré.

Dans la majorité des cas la chose n'était pas aussi simple : à un certain niveau le canal est ouvert par la gliose disséquante, et la cavité syringomyélique vient s'aboucher avec l'épendyme; les cellules cubiques de l'épithélium glissent sur les parois de la grande cavité, où elles forment une collerette plus ou moins interrompue; puis, par suite des végétations de la paroi et de la dislocation consécutive de la cavité, certains groupes d'épithéliums se trouvent ainsi transportés fort loin de leur origine et viennent tapisser même des diverticules de la cavité primitive. A de tels niveaux l'aspect est réellement hydromyélique.

Mais, avons-nous dit, cette participation est inconstante, et à quelque distance de ces points on trouvera des cavités aussi larges, parfaitement indépendantes du canal central[1]. La séparation du canal et de la cavité syringomyélique est généralement très nette aux extrémités de la moelle, vers la région lombaire et vers le bulbe. Par suite de la localisation

1. Voir les figures annexées à la première partie de ce travail.

très particulière et constante de la lésion syringomyélique au bulbe, dans les noyaux de Goll et de Burdach, et la substance grise postérieure, le canal central et le plancher du IV[e] ventricule se trouvent totalement indépendants du processus de la gliose cavitaire. L'épithélium du plancher et la névroglie sous-jacente réagissent d'une manière très variable à l'irritation voisine, souvent même cette réaction est nulle.

Ainsi donc les formules proposées par Simon [1], puis, plus récemment, par Redlich [2] pour distinguer la syringomyélie de l'hydromyélie d'après les rapports des cavités avec le canal de l'épendyme, ne sauraient plus être intégralement soutenues.

« Tous les cas, disait Redlich, où la cavité occupe la place du canal central, fœtal ou définitif, ou bien l'envahit; que le revêtement épithélial de cette cavité soit total ou partiel, doivent être considérés comme de l'hydromyélie. Les cas, au contraire, où l'on ne remarque aucun épithélium et où la cavité est sur toute sa hauteur séparée du canal central appartiennent à la syringomyélie. »

Cette division beaucoup trop schématique et absolue parce qu'elle n'était pas rigoureusement exacte, loin de faciliter le diagnostic histologique de la syringomyélie d'avec les affections similaires, a contribué à la confusion actuelle.

La présence d'épithélium en quelques points de la périphérie des cavités n'est donc pas la propriété exclusive de l'hydromyélie, pas plus que cet épithélium n'est le point de départ de l'hyperplasie névroglique, de la syringomyélie. Son apparition est un accident assez fréquent au cours de l'évolution de cette dernière; voilà la vérité.

Dans les cas douteux, en débitant la moelle dans toute sa longueur, lorsqu'on aura constaté en outre de la gliose spéciale, l'intégrité du canal central en même temps que son indépendance du processus cavitaire à certains niveaux, on pourra affirmer alors que c'est bien la syringomyélie qui est en cause.

1. Simon, *Arch. f. Psych.*, Bd. V.
2. Redlich, Zur patholog. Anatomie der Syringomyelie und Hydromyelie (*Neurol. Centralblatt*, 1892).

Ce sont ces caractères qui permettront de distinguer la syringomyélie, maladie bien individualisée, cliniquement et anatomiquement, des autres affections cavitaires de la moelle. Celles-ci examinées sur un nombre insuffisant de coupes peuvent, dans certaines conditions, réaliser un tableau tel que le diagnostic puisse être très difficile. Dans n'importe quel processus histologique cette difficulté peut exister.

Un examen complet ne permettra pas de confondre la syringomyélie avec l'hydromyélie. Dans les formes classiques de l'hydromyélie le diagnostic est des plus simples. C'est une simple malformation du canal s'accompagnant ou non d'hydrocéphalie, trouvaille d'autopsie qui ne se traduit cliniquement par aucun symptôme appréciable. Au point de vue histologique, c'est une dilatation du canal central d'un bout à l'autre de l'axe médullaire, partout la cavité est revêtue d'épithélium, et autour d'elle, s'il y a une paroi formée par la condensation de fibrilles névrogliques, cette paroi est très mince; tous les autres éléments de la moelle sont normaux; mais il existe d'autres types d'hydromyélie progressive dont les symptômes appartiennent à la série syringomyélique. Ce n'est pas une rareté d'y rencontrer de la cypho-scoliose, des troubles sensitifs, amyotrophiques ou paréto-spasmodiques. Le début dans le très jeune âge, l'association fréquente avec le *spina-bifida* ou l'hydrocéphalie ventriculaire, l'amaurose et les troubles intellectuels, toutes choses habituelles dans ces cas, seront une précieuse indication et devront faire réfléchir l'observateur. *La syringomyélie est une maladie de l'âge adulte*, elle ne débute guère avant la puberté et s'accompagne bien rarement de phénomènes encéphaliques. A l'autopsie on pourra trouver des lésions inflammatoires de la moelle analogues à celles que l'on trouve dans la paroi des ventricules cérébraux dans l'hydrocéphalie progressive; comme l'a fort bien dit Hoffmann, « l'hydromyélie est pour la moelle, en tant que cavités et parois, ce que l'hydrocéphalie ventriculaire est au cerveau ». Cette sclérose centrale juxta-épendymaire n'a qu'une très lointaine analogie avec les formations syringomyéliques; ce n'est point cette gliose extensive et dégénérative se creusant partout; ce ne sont point

les mêmes modifications du côté des vaisseaux. Ici c'est le canal central dilaté d'un bout à l'autre, et lui seul, qui dirige le processus. Nulle part celui-ci n'est indépendant, pas même à la région bulbaire; le plancher du IV[e] ventricule est étalé, aplati ou bien présente un sillon médian très profond. Ce ne sont plus les cavités de la substance grise postérieure de la syringomyélie bulbaire. Le processus de sclérose remonte



Fig. 1. — Région olivaire moyenne. — Hydromyélie. — Fente médiane, pas de prolifération névroglique.

très loin vers l'aqueduc de Sylvius, vers les parois des ventricules cérébraux (fig. 1, 2 et 3).

Dans les cas encore plus compliqués, d'une longue évolution, il n'est pas rare de rencontrer des fentes, des lacunes secondaires dans la substance voisine de l'épendyme en dehors de la grande cavité, mais elles ne sont dues qu'à la compression, au ramollissement. En certains points on trouve des lésions vasculaires, voire même de l'épaississement méningé, régis par le processus inflammatoire de l'hydromyélie progressive. Mais le diagnostic est encore possible, car le canal central règle tout, et c'est autour de lui que se meut le processus. L'anneau de sclérose est plus ou moins épais autour de l'épendyme, mais il ne le quitte pas.

L'hydromyélie est une sclérose inflammatoire primitive

de l'épendyme et de sa paroi ; dans la syringomyélie les lésions de l'épendyme, quand elles existent, sont secondaires à la gliose.

Dans quelques cas de malformation médullaire on trouve un canal central normal ou légèrement dilaté, accompagné dans toute sa longueur d'une grande cavité, à côté ou derrière lui, partout indépendante, plus ou moins desquamée de son épithélium, entourée d'une mince paroi névroglique sans gliose vraie. Il faut, sans doute, considérer ces cas peu habituels comme produits par la fermeture incomplète du canal central qui est devenu double, et les parois de l'un des canaux se sont enflammées et ont aussi produit une sorte de *spina-bifida* ou d'hydromyélie externe qui n'ont également aucun rapport anatomique ou clinique avec la syringomyélie.



Fig. 2. — Région du renflement cervical. — Hydromyélie. — Dilatation du canal central, celui-ci est sur presque toute son étendue recouvert d'épithélium, petites pertes de substance dans les cornes postérieures, causées par un processus de ramollissement.

Pour des raisons analogues nous croyons nécessaire de bien séparer la syringomyélie de l'hématomyélie.

Que dans les syringomyélies les plus légitimes on puisse rencontrer des hémorrhagies secondaires au sein des masses néoformées ou dans les zones de dégénération ; qu'il existe des syringomyélies véritablement hémorrhagipares ; qu'une légère hémorrhagie consécutive à un traumatisme soit capable, quoique le fait ne puisse être rigoureusement prouvé, d'être le coup de fouet donné à la névroglie qui sommeille, nous voulons bien l'admettre.

Mais que des syringomyélies ne soient dans une bonne partie de leur hauteur que la conséquence d'une hémorrha-

gie ancienne, entourée d'une paroi kystique, considérer les kystes hémorrhagiques comme l'équivalent des cavités syringomyéliques, nous ne pouvons l'admettre un instant.

La clinique nous enseigne que l'hématomyélie a un début brusque, qu'elle succède à un traumatisme, à une congestion brusque dans une moelle déjà sans doute injuriée par la syphilis ou une infection quelconque, qu'elle se produit spontanément au cours d'une myélite. Les membres inférieurs sont généralement les premiers atteints et l'abolition des réflexes y est la règle au moins à la période initiale; les phénomènes moteurs et sensitifs, les troubles des sphincters, atteignent d'emblée leur maximum; ils rétrocèdent ensuite plus ou moins si le malade doit s'améliorer ou guérir, « et l'on observe surtout dans l'hématomyélie des morts rapides ou des survies indéfinies[1] ».



Fig. 3. — Région lombaire supérieure. — Hydromyélie. — Canal central très dilaté, entouré d'un anneau névroglique très mince, l'épithélium n'est ni desquammé, ni proliféré.

Bien différente est l'évolution de la syringomyélie, qui débute le plus souvent par les membres supérieurs d'une manière insidieuse, s'arrête et reprend sa marche, pouvant rester latente pendant de longues années, mais poursuit patiemment son œuvre et ne pardonne jamais.

Certains phénomènes de la série syringomyélique peuvent, il est vrai, faire partie du tableau symptomatique de l'hématomyélie; la dissociation de la sensibilité, par exemple, comme Minor l'a le premier démontré; mais nous savons, par un grand nombre d'observations, que celle-ci est fréquente au cours des myélites, du tabes...

La valeur de ce signe n'est complète que si elle se trouve

1. Lépine, *Thèse* de Lyon. 1900.

intimement liée à une atrophie lente du type Aran-Duchenne, à de la cypho-scoliose, à des troubles trophiques des extrémités, à un thorax en bateau, à des arthropathies, à de l'hémiatrophie linguale...

Au point de vue anatomo-pathologique on verra dans l'hématomyélie les lésions maximum siéger surtout dans la moelle dorsale inférieure, lombaire, quelquefois sacrée; bien plutôt que dans la région cervicale moyenne, les environs du renflement, régions privilégiées de la cavité syringomyélique.



Fig. 4. — Traumatisme de la moelle. Moelle dorsale à 7 centimètres de l'écrasement. Hétérotopie de la substance blanche dans la substance grise postérieure; pas de paroi glieuse.

La paroi kystique de l'hématomyélie est, au point de vue de sa constitution histologique, formée de fibrilles névrogliques, absolument comme toutes les parois réactionnelles que l'on trouve autour d'un ancien foyer d'hémorrhagie cérébrale ou d'un tubercule ancien, elle n'est jamais très épaisse, son diamètre est sensiblement égal en tous ses points, il n'y a pas de gliose végétante et intensive avec désintégration de la névroglie néoformée.

Parfois même, et Minor [1] en a montré de beaux exemples, le canal central peut être ouvert, subir une prolifération de ses éléments, ou même se dilater sous la pression du sang qui l'a envahi; dans ces cas difficiles, l'examen en coupes sériées seul pourra lever les doutes, en montrant sur quelle faible étendue cette participation s'observe.

La localisation du processus hémorrhagique dans la substance grise n'est pas non plus sans quelque analogie avec la localisation de la gliose syringomyélique; la substance grise centro-postérieure, si elle est la plus riche en névroglie fibril-

1. Minor, Congrès de Moscou. *Rapport*.

laire, est aussi la partie de la moelle la plus fragile et la plus vasculaire.

Nous avons vu plus haut comment, dans le cas d'hémorrhagie médullaire d'origine dystocique, rapporté par Schultze, la localisation était identique.

Mais, chez l'adulte, l'hématomyélie ne saurait être aussi étendue ; de plus, elle occupe aussi bien les cornes antérieures que les cornes postérieures, voire même primitivement la substance blanche. Ses foyers ont une hauteur très limitée, ils sont souvent nombreux, discontinus, ce que l'on n'observe jamais dans la syringomyélie, dont la gliose est ininterrompue de l'une à l'autre de ses extrémités.



Fig. 5. — Myélite syphilitique lacunaire. — Moelle lombaire. — Placards de sclérose dense dans les cordons blancs. — Foyers de désintégration dans la substance grise et dans les cordons postérieurs.

Dans le même ordre d'idées, nous basant toujours sur la structure de la gliose, la topographie du processus cavitaire, faits sur lesquels nous avons suffisamment insisté, nous croyons que nombre de myélites lacunaires, qu'elles soient de nature infectieuse indéterminée, tuberculeuses ou syphilitiques, s'accompagnant de paraplégie, voire même d'atrophie musculaire, de dissociation de la sensibilité, doivent être distinguées de la syringomyélie vraie.

Outre les éléments, les lésions vasculaires vraiment spécifiques des deux dernières variétés de myélites, nous trouverons d'abord dans la topographie très variable des placards de sclérose névroglique, placards disséminés, souvent périphériques, qui ne sont dans bien des cas que de la sclérose de remplacement, aussi fréquents dans la substance blanche que dans la substance grise, un excellent signe différentiel.

A cela vient s'ajouter l'aspect des pertes de substance, jamais très étendues, non consécutives à la gliose, mais liées intimement aux oblitérations vasculaires; processus simple de ramollissement par petits foyers disséminés. Ici, jamais de grandes cavités bordées d'une paroi névroglique épaisse.

Cliniquement, nous constaterons des commémoratifs, un début, une évolution, une localisation tellement différente qu'il est inutile d'insister davantage.

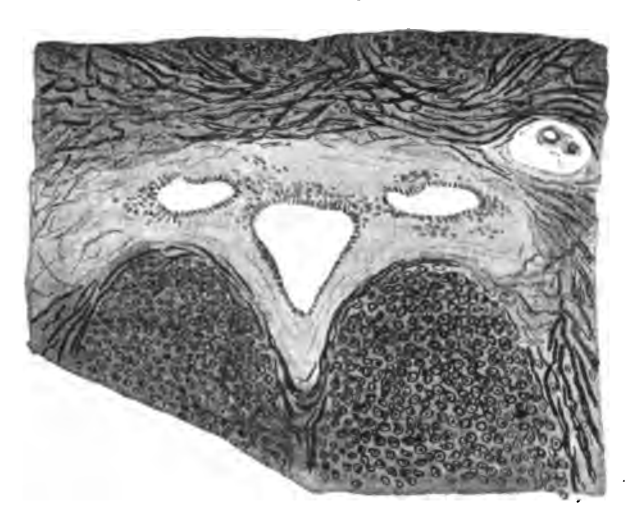


Fig. 6. — Dilatation et diverticules du canal central avec prolifération de l'épithélium et légère sclérose au pourtour de l'épendyme dans un cas de tabes avancé.

Pareillement ne sauraient être considérées comme des syringomyélies au début, ces dilatations du canal central ou cette prolifération légère de ses éléments, qui ne se révèlent par aucun signe appréciable en clinique et que l'on rencontre au cours d'affections médullaires subaiguës ou chroniques (poliomyélites, tabes, maladie de Friedreich, scléroses combinées, moelles de vieillards, etc.). Il s'agit ici d'une simple prolifération de l'épendyme, de sa dilatation simple, sorte d'hydromyélie secondaire, *surtout lombaire*. Nous avons rencontré trop constamment ces modifications à un degré variable, au cours de ces divers états, pour pouvoir les considérer autrement que comme consécutives à

eux. S'il en était autrement, si c'était de la syringomyélie au début, celle-ci se développerait bien fréquemment au cours des autres affections chroniques de la moelle, dans lesquelles la survie aurait été assez longue; or, nous savons que la coexistence de la syringomyélie avec les maladies que nous avons énumérées, pour n'être pas une incompatibilité absolue, n'en est pas moins un phénomène exceptionnel.

Il ne nous suffit pas de proclamer l'unité de la syringomyélie et de la séparer histologiquement et cliniquement de l'hydromyélie, de l'hématomyélie, des myélites lacunaires, en un mot des *pseudo-syringomyélies*, liées à des vices de développement, à des traumatismes, à des inflammations banales.

Une autre question se pose au sujet de la syringomyélie vraie, qu'elle soit du type cavitaire ou du type pachyméningitique. Quelle est la nature de son processus intime? C'est l'éternelle question de la myélite et du gliome, et puisque nous admettons que la nature est la même dans tous les cas, auquel de ces deux processus allons-nous donner la préférence?

A la myélite? A coup sûr ce n'est pas une myélite quelconque; nous savons que le processus des myélites est quelquefois lacunaire, mais nous avons vu plus haut comment, quand des excavations se produisent dans de telles moelles, par leur localisation, leur étendue, la réaction névroglique qui accompagne et précède leur formation, elles diffèrent des productions syringomyéliques; les notions tirées de l'anatomie pathologique s'accordent avec celles que nous fournit la clinique pour nous avertir que si la syringomyélie est une myélite, ce n'est pas une myélite au sens habituel du mot.

S'agirait-il alors d'un gliome? A l'étranger, c'est une tendance commune de considérer comme relevant de ce processus néoplasique presque tous les cas de syringomyélie.

En France, la plupart des auteurs admettent les deux causes, myélite et gliome. Déjerine [1], cependant, a toujours

1. Déjerine, *Bulletins de la Société médic. des Hôpitaux*, février 1889; *Gazette hebdomadaire*, 1889; *Semaine médicale*, juin, 1889; Sur un cas de syr. suivi

considéré les productions cavitaires de la syringomyélie comme le résultat de l'excavation d'un gliome, processus qu'il considère, du reste, à très juste titre comme nullement consécutif à un ramollissement banal.

Nous devons avouer que ce gliome de la syringomyélie a une évolution bien singulière, une localisation et une extension en hauteur bien particulière.

Gliome bien différent de celui que nous connaissons tous comme habituel aux centres nerveux.

Celui-ci se rencontre sous forme de tumeurs arrondies de dimensions variées; généralement ces tumeurs sont multiples, siégeant de préférence *dans la substance blanche* des circonvolutions, dans l'*étage antérieur* de la protubérance et *du bulbe;* ces néoplasmes véritables sont surtout formés par des cellules névrogliques et des vaisseaux, peu de fibrilles. L'aspect des éléments constitutifs est très spécial. Ici ce ne sont plus les éléments normaux de la névroglie, ce sont *des cellules toutes plus ou moins métatypiques ou atypiques;* leurs noyaux sont en karyokinèse active, leur protoplasma est volumineux. Certaines de ces tumeurs sont formées, en majeure partie, de cellules arrondies qui les rapprochent des sarcomes, d'autres fois c'est l'aspect de la névroglie embryonnaire qui domine, ou bien des amas de cellules cubiques très voisines de celles de l'épendyme.

Ce gliome dégénère tardivement, il se ramollit comme toutes les tumeurs arrivées à un certain degré de leur évolution, mais il peut rester indéfiniment sans se creuser, gagnant au hasard, sans localisation précise, il atteint ainsi les méninges, l'émergence des nerfs rachidiens, et dans de tels cas nous avons observé un envahissement des méninges et de leurs vaisseaux par les éléments du néoplasme.

Bien différente de ce tableau est la production névroglique de la syringomyélie. Ses éléments *surtout fibrillaires, de type normal*, sa limitation presque absolue à la substance grise; son accroissement en hauteur, en colonne, sa dégéné-

d'autopsie (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, Paris, 1890); Syringomyélie et maladie de Morvan (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1890, etc.).

ration rapide qui se produit dès le plus petit nodule, sa localisation bulbaire absolument opposée, tout cela montre qu'il ne s'agit pas là du gliome ordinaire des centres nerveux.

S'il suffisait de constater une hyperplasie des fibrilles et des cellules névrogliques pour dire qu'il s'agit d'une tumeur gliomateuse, il faudrait étendre cette appellation de gliome à toutes les productions névrogliques pathologiques du système nerveux, telles que celles de la sclérose en plaques des scléroses cérébrales atrophiques ou hypertrophiques[1], etc.

Ainsi ne pouvons-nous considérer la syringomyélie comme un néoplasme dans toute l'acception du mot, comme une *néoplasie autonome*, pour nous servir d'une expression moderne.

Par l'étude de nos cas, en considérant la part de l'épendyme, nous avons vu qu'il fallait rejeter l'hypothèse d'Hoffmann; la syringomyélie ne peut non plus être considérée comme consécutive à une tumeur embryonnaire développée aux dépens d'une inclusion fœtale de l'épithélium épendymaire.

La gliose syringomyélique nous semble donc plutôt, par tous ses caractères, se placer parmi ces processus intermédiaires à la tumeur et à l'inflammation.

Quand on arrive à ces limites, il est bien difficile de distinguer le processus néoplasique du processus inflammatoire.

C'est ainsi que certaines productions adénomateuses du sein, du foie, de l'estomac, du rein, les hyperplasies nodulaires du foie de Kelsch et Kiener, semblent être la transition entre les lésions purement inflammatoires et les néoplasmes vrais.

Cette barrière entre l'inflammation et la tumeur est peut-être bien artificielle, et plus on va, plus elle semble s'abaisser : il reste cependant constant qu'il existe, à côté des néoplasmes tels que le cancer, des néoformations d'origine souvent parasitaire avec éléments spécifiques, celles de la

1. PHILIPPE et HUDOVERNIG, Contribution à l'étude de la sclérose tubéreuse hypertrophique (*Societé de Neurologie*, avril 1900); — J. OBERTHÜR, Contribution à l'étude de certaines formes de sclérose cérébrale atrophique (Communication au *Congrès international de Médecine*, Paris, 1900).

tuberculose, par exemple, dont la nature doit être bien différenciée.

Une telle séparation doit être faite entre le gliome, néoplasme vrai, et la gliose syringomyélique; nous dirons donc que celle-ci est une *hyperplasie inflammatoire*, jusqu'à un certain point spécifique? Mais comment devons-nous entendre cette spécificité? nous ne croyons pas qu'il s'agisse d'une spécificité absolue au même titre que pour la lèpre ou la tuberculose, nous ne croyons pas à l'existence d'un agent spécifique unique. C'est une *spécificité* en quelque sorte *histologique*, non pas pathogénique. Dans des circonstances dont nous ignorons encore les détails, à la suite d'une affection inflammatoire ou toxique, souvent longtemps après, sur un névraxe héréditairement prédisposé, d'une fragilité spéciale, portant sur quelque territoire plus ou moins systématisé, nous voyons se développer des maladies caractérisées par des modifications, bien particulières pour chacune de ces affections, dans la névroglie et le parenchyme; maladies telles que la sclérose en plaques, la paralysie générale, le tabes, la sclérose latérale amyotrophique, etc. Bien que personne ne puisse se rencontrer pour vouloir affirmer que chacune de ces maladies est sous la dépendance d'un agent microbien unique, il n'en est pas moins vrai que leur spécificité anatomo-pathologique et clinique est encore généralement admise : ainsi doit-il en être de la syringomyélie. Certaines causes pathogéniques détermineront de préférence la gliose cavitaire, alors que d'autres influences mettront en branle la prolifération dense de la sclérose en plaques. Cette notion de spécificité histologique pour les deux formes de la syringomyélie s'accorde bien avec les enseignements de la clinique ; malgré les types aberrants, pas plus fréquents d'ailleurs ici que pour n'importe quel autre type pathologique, elle nous permet de considérer la syringomyélie comme une entité morbide bien définie, au double point de vue clinique et anatomo-pathologique, méritant sa bonne place en nosographie, bien distincte des autres affections cavitaires qui constituent le groupe des *pseudo-syringomyélies*.

Nous joignons à ce travail les observations des cas de maladies cavitaires que nous avons pu étudier histologiquement jusqu'à présent. L'espace nous manque pour les développer ici *in extenso;* aussi nous bornerons-nous à en donner un résumé, dans lequel nous n'insisterons que sur les points les plus importants, eu égard à cette étude.

Nos 21 observations se répartissent de la sorte : 13 cas de syringomyélie vraie, diagnostiqués tels cliniquement; ils appartiennent aux deux formes que nous avons individualisées; il y a aussi des types de transition; puis 1 cas d'hydromyélie; 1 cas de traumatisme médullaire; 2 cas de myélite avec hémorrhagies; 2 autres cas de myélite lacunaire; enfin 1 cas de tabes et 1 cas de sclérose latérale amyotrophique avec dilatation pseudo-hydromyélique du canal de l'épendyme.

Obs. I. — *Syringomyélie cavitaire ayant évolué pendant 18 ans.*

Baa..., âgé de 49 ans, entré à la clinique en 1897. Pas d'antécédents héréditaires, pas de syphilis. Chute sur la tête en 1878. Deux ans après faiblesse dans le côté gauche, faiblesse qui le gêne peu dans son travail. En 1892 début de la cyphose, fourmillements, faiblesse plus grande dans la main gauche; quelques crampes nocturnes; troubles trophiques du côté des orteils. Peu à peu s'installe une atrophie musculaire progressive à type scapulo-huméral; le travail devient impossible; perte des réflexes tendineux aux membres supérieurs, exagération aux membres inférieurs. Troubles subjectifs de la sensibilité, sensation de froid, de brûlure, panaris indolores. Sensibilité tactile conservée partout, dissociation typique, superposée à l'atrophie musculaire; entre à la Salpêtrière en 1897. Bientôt apparaissent des vertiges, de la diplopie; la langue est très atrophiée à gauche; on note de la polyurie; le malade s'affaiblit et succombe l'année suivante à une broncho-pneumonie.

A l'autopsie, on trouve une moelle qui s'aplatit après la section, adhérences méningées au niveau de la région cervicale supérieure. Cette moelle est parcourue par une cavité très large au voisinage du renflement cervical, s'étendant jusqu'à sa première racine lombaire et remontant jusqu'à la région olivaire supérieure. Au bulbe, cavité latérale typique, à gauche, coupant en partie le noyau de la 12ᵉ paire, sans relation avec le plancher; à la région du collet, le canal central est situé dans un îlot au centre de la cavité. Partout la cavité est bordée d'une zone dense de névroglie fibrillaire très végétante, avec nodules périvasculaires, quelques rares cavités accessoires très petites dans les cornes postérieures; la cavité principale occupe d'un bout à l'autre les

deux cornes postérieures et la commissure postérieure. Le canal central se trouve placé en avant de la cavité, ses éléments sont plus ou moins proliférés, il ne s'ouvre dans la cavité que sur une très faible hauteur vers la région cervicale inférieure, et à la fin de la moelle dorsale.

Obs. II. — *Syringomyélie cavitaire ayant évolué pendant 14 ans.*

Balt..., 39 ans. Pas d'antécédents personnels, ni héréditaires.

Début en 1884, sans cause appréciable, par un affaiblissement progressif du bras droit. Deux ans après la jambe droite s'affaiblit à son tour, puis l'épaule droite s'abaisse, et peu à peu il s'aperçoit de la thermo-anesthésie à droite puis à gauche. L'atrophie musculaire aux membres supérieurs, la cypho-scoliose deviennent considérables.

Atrophie du type Aran-Duchenne, avec main typique; force relativement conservée aux membres inférieurs. Réflexes rotuliens très exagérés, trépidation spinale. Sensibilité dissociée partout, sauf au membre supérieur droit; où toutes les sensibilités sont abolies; hémi-atrophie linguale droite; pas de douleurs vives spontanées. L'état général reste satisfaisant, la maladie ne progressant que très lentement. Mort en 1898, d'une bronchite.

A l'autopsie, moelle aplatie après section, de consistance cartilagineuse; grosse symphyse méningée avec péri-artérite fibreuse au niveau des premières racines cervicales; cavité unique presque partout, sauf au bulbe, où elle se subdivise, même topographie que pour l'observation I. A peu près même étendue, même gliose dense autour de la cavité, peut-être est-elle moins végétante, et le canal central séparé de la cavité à ses deux extrémités a avec elle de fréquents rapports à la moelle cervicale et dorsale supérieure.

Obs. III [1]. — *Syringomyélie cavitaire; mort 7 ans après le début de la maladie.*

Femme, 36 ans. Pas d'antécédents. Début en 1891. S'aperçoit de l'insensibilité du côté gauche du tronc, puis perte des sensations voluptueuses sexuelles; l'année suivante troubles, de la station et de la marche, gêne dans les mouvements d'élévation des bras, scoliose, réflexes rotuliens exagérés, trépidation spinale, paraplégie spasmodique progressive. Rien du côté des sphincters; aucun trouble de la sensibilité subjective. Anesthésie totale sur le côté gauche du tronc; ailleurs dissociation, tremblement intentionnel. Secousses nystagmiformes. Atrophie linguale gauche. Morte en 1897.

La moelle présente une cavité unique, bordée d'une zone de névroglie fibrillaire très épaisse en certains points, mince ailleurs; processus peu végétant; vaisseaux très légèrement atteints. La gliose cavitaire qui occupe la substance grise centro-postérieure, à la région cervicale, devient plus

1. Malade présentée par M. le professeur Raymond à la leçon du 13 mars 1896.

bas postérieure et se trouve située dans la région cornu-commissurale; elle s'arrête vers le renflement lombaire, et quoique sur tout son parcours très voisine du canal épendymaire, elle en est partout distincte.

On trouve à certains niveaux de petits hématomes dans la région sous-pie-mérienne; dans la méninge il y a des capillaires dilatés et une fibrose assez dense.

Obs. IV [1]. — *Syringomyélie cavitaire au début.*

P..., 37 ans. Dans les antécédents héréditaires, mère tuberculeuse. Dans ses antécédents personnels, rachitisme dans l'enfance; sa femme a fait des fausses couches et il a des enfants rachitiques. En 1895, avec des phénomènes de tuberculose pulmonaire, il ne présentait qu'une atrophie musculaire de la main gauche, *sans troubles de sensibilité*, de l'exagération des réflexes, de la trépidation spinale. Les phénomènes s'accentuent rapidement; les mouvements de l'épaule droite deviennent difficiles, brûlures indolores, troubles trophiques; le tact et la douleur sont perçus partout. A la face, à la région fessière et aux membres supérieurs, il y a de la thermo-anesthésie. Mort rapide par tuberculose pulmonaire.

La cavité médullaire est partout très peu étendue par rapport à la paroi très végétante; on y trouve des nodules glieux énormes autour des vaisseaux, le canal central est intéressé vers la région cervicale moyenne, indépendant à partir de la 8e racine cervicale; la lésion n'atteint pas le bulbe, et s'arrête d'autre part à la base de la corne postérieure droite, vers le milieu de la moelle dorsale. La lésion est surtout remarquable parce qu'il s'agit d'une syringomyélie au début, le processus est en pleine évolution, et l'on peut suivre toutes les étapes de la gliose.

La pie-mérite est assez intense partout; les vaisseaux méningés et médullaires sont atteints de péri-artérite.

Obs. V. — *Syringomyélie cavitaire ayant évolué longtemps.*

L'observation clinique a été perdue, il s'agissait d'une forme classique avec atrophie musculaire et dissociation de la sensibilité; le bulbe n'a pas été examiné. Au point de vue histologique, il s'agit d'une gliose fibrillaire très dense, parois glieuses très épaisses, cavité unique occupant la corne postérieure droite à la région dorsale (lésion arrêtée après la 10e dorsale) puis gagnant la commissure postérieure en arrière du canal central et s'étendant à la corne postérieure droite à hauteur de la 1re racine dorsale. Sauf sur une étendue très petite, vers la 3e racine cervicale, le canal central non dilaté il se trouve séparé de la gliose.

Partout un certain degré de péri-artérite fibreuse. Pie-mérite assez intense surtout à la région postérieure.

1. Observation recueillie par M. Gasne, chef de clinique.

Obs. VI [1]. — *Syringomyélie cavitaire. Durée 25 ans.*

Volt..., âgé de 55 ans. Sans antécédents morbides héréditaires ou personnels. Vers 1875, à la suite d'une chute, courbatures et névralgies, puis sortes de douleurs fulgurantes, bourdonnements d'oreilles, diplopie passagère, affaiblissement progressif du membre supérieur droit, éruption de bulles sur les mains laissant des cicatrices; début de la scoliose. Entre dans le service de Charcot en 1889. Troubles s'accentuant lentement. Atrophie du type Aran-Duchenne, élévation des bras impossible. Nystagmus, hémiatrophie droite de la langue, diminution de l'acuité auditive et du goût. Hémianesthésie à tous les modes du côté droit. Mort en 1900, de broncho-pneumonie.

Autopsie. — Légère dilatation des ventricules cérébraux, méningite légère de la base, pachyméningite non symphysaire sur une grande étendue de la moelle cervicale, leptoméningite assez épaisse, surtout postérieure. La cavité s'étend de l'étage inférieur de la protubérance au renflement sacré. Cavités latérales au bulbe, hémiatrophie gauche du ruban de Reil. A partir du collet la cavité est unique et très large à la région cervicale et dorsale supérienre, où elle a détruit toute la substance grise centrale et postérieure et une partie des faisceaux blancs postérieurs. La paroi a lâché presque partout, on n'en trouve pas de traces avant la région dorsale; le canal central et ses éléments ont disparu. On ne trouve de gliose en évolution qu'à la région sacrée.

Obs. VII [2]. — *Syringomyélie cavitaire. Longue évolution : 24 ans.*

G..., 74 ans. Depuis longtemps atrophie musculaire; troubles trophiques aux membres supérieurs (remontant à 1870); thermo-anesthésie et analgésie; disparition de la sensibilité tactile seulement sur la pulpe de l'index du médius et de l'annulaire de la main droite. Légère thermo-anesthésie au pied gauche et à la cuisse droite; pas de déformations articulaires ni de troubles aux membres inférieurs.

Réflexes rotuliens exagérés à droite. Mort de pneumonie en 1892.

Pas de pachyméningite; leptoméningite postérieure, moelle aplatie, rubanée, dans les régions cervicale et dorsale; à la coupe cavité centrale limitée par une paroi très nette, s'étendant depuis la 4e racine cervicale jusqu'à la 9e racine dorsale, mais avec une interruption de la cavité, non de la gliose, de la 5e à la 8e racine dorsale. La cavité n'est jamais très considérable, elle est indépendante du canal central. Rien au bulbe.

1. Observation due à l'obligeance de M. Constensoux, interne du service, et rapportée au long dans sa *thèse*, Paris, 1900.

2. Observation publiée par A. Gombault et Philippe (Contribution à l'étude des lésions systématisées dans les faisceaux blancs de la moelle épinière ; *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1894).

Obs. VIII[1]. — *Syringomyélie cavitaire peu avancée à la région dorsale, pachyméningitique à la région cervicale supérieure. Type mixte. Durée : 7 années.*

Mme P..., 37 ans. En 1892, panaris indolore; en 1897, survient un peu de faiblesse d'abord dans les mains, puis avant-bras, bras, épaules, fatigue rapide à la marche.

En 1898, pendant l'été, les phénomènes s'aggravent, marche impossible sans appui; la malade ne peut plus coudre, ni s'habiller, ni manger seule.

Cependant l'atrophie musculaire est peu visible, seuls les deltoïdes, les éminences thénar et les interosseux sont manifestement diminués. Hémiatrophie linguale, secousses nystagmiformes, réflexes patellaires exagérés, clonus du pied. Sensibilité tactile partout conservée, thermoanesthésie, analgésie complètes sur le thorax, le dos, le bras à droite; à gauche : à la face et à l'épaule. Morte de tuberculose pulmonaire en 1899.

Cavité dans la moelle allant de l'étage inférieur de la protubérance à la 1re racine dorsale; la gliose se continue jusqu'à la 6e dorsale environ. Cavités bulbaires classiques, atrophie du ruban de Reil, moelle cervicale très grosse, pachyméningite cervicale symphysaire.

A ce niveau la substance grise est détruite, ainsi que les cordons postérieurs. Gliose dégénérative. Plus bas on retrouve insensiblement une paroi qui se forme, des nodules de gliose fibrillaire, gliose qui devient de plus en plus dense au fur et à mesure que l'on descend, — canal central détruit en partie, ailleurs il est en avant de la cavité. Au bulbe les cavités s'ouvrent en certains points sur le plancher du 4e ventricule.

Obs. IX[2]. — *Syringomyélie atypique, à prédominance sur les membres inférieurs ayant duré environ 10 ans. Type mixte, pachyméningitique et scléreux.*

Mme L..., 50 ans. En 1879 sensation de gêne douloureuse dans le dos, la marche devient difficile; l'année suivante paraplégie absolue avec anesthésie à peu près complète de toute la partie inférieure du tronc; incontinence d'urine, défécation consciente. Sens articulaire aboli. Rien aux membres supérieurs. Sensations de picotement, d'engourdissement dans les jambes. Morte en 1899, de broncho-pneumonie.

Examen de la moelle. — (Voir Pl. XII fig. B). Les méninges sont épaissies dans toute la longueur; pachyméningite symphysaire de la 1re racine dorsale à la 9e racine dorsale. Sur toute cette étendue, mé-

1. Observation recueillie par M. Constensoux, interne du service.

2. Cette observation se trouve *in extenso* dans le mémoire de A. Gombault et Philippe (Contribution à l'étude des lésions systématisées dans les faisceaux blancs de la moelle, obs. VI, *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1894).

ningite totale fibreuse avec engainement des racines. Au niveau de la 8e cervicale, moelle réduite à sa substance blanche périphérique, aspect qui se continue jusqu'à la 5e dorsale; au-dessus, la substance grise (cornes postérieures) est spongieuse, gliose périvasculaire et désintégration de la névroglie, la moelle est très grosse. A hauteur de la 5e racine dorsale, malgré une symphyse méningée totale, la moelle présente un tout autre aspect, cavité linéaire, médiane, entourée d'une paroi glieuse; par places quelques cellules épendymaires tapissent cette paroi; cet aspect cesse après la 9e racine dorsale, où la moelle, malgré un certain degré de méningite, reprend sa constitution normale.

OBS. X[1]. — *Syringomyélie pachyméningitique. Durée de l'affection : 6 ans.*

F..., 39 ans. Dans les antécédents plusieurs fausses couches et des éruptions sans caractères spécifiques nets.

En 1884 rhumatisme articulaire. En 1889 douleurs occipitales vives, ptosis passager ; à la fin de 1893 faiblesse brusque dans les membres inférieurs sans douleurs ; une paraplégie spasmodique s'installe, les membres supérieurs animés de tremblements. Les troubles sensitifs ne sont pas nets. A la suite d'un bain trop froid, vives douleurs rachidiennes, faiblesse progressive dans les mains, sensation d'angoisse, syncopes, vomissements. Mort peu de temps après, en janvier 1895. Les accidents sérieux ont évolué très vite, en l'espace de moins de deux ans.

Examen de la moelle. — Grosse pachyméningite bulbaire, cervicale et dorsale, engainement des racines et des ganglions rachidiens, grande cavité à parois déchiquetées, néoformation vasculaire, nodules périvasculaires du collet du bulbe à la 5e racine cervicale environ. Plus bas les cornes postérieures seules sont prises, état spongieux de la substance grise; pas de dilatation du canal central.

La lésion s'arrête à la région dorsale inférieure.

Nulle part les cavités n'ont de paroi solide, la gliose est disséquante, les noyaux névrogliques sont abondants.

Les nerfs sont très gros et le névrilemme manifestement hypertrophié ; sclérose intense des ganglions rachidiens correspondant à la région cervicale.

OBS. XI[2]. — *Syringomyélie pachyméningitique. Durée : 4 ans.*

Mme P..., 38 ans. Rien dans les antécédents. Après une grippe en 1891, faiblesse brusque dans la jambe gauche ; un peu de parésie subsiste, diplopie. En juin 1893, même phénomène à droite ; puis s'installe une atrophie musculaire scapulo-humérale, les mains deviennent en griffe. La marche est impossible, incoordination tabétique franche. Troubles trophiques, éruptions pemphigoïdes. En 1894 réflexes exagérés. Cypho-scoliose débutant en 1894, la tête est penchée en avant. Sensa-

1. Observation recueillie par M. Léopold Lévi, interne du service.
2. Observation recueillie par M. Halipré, interne du service.

tions pénibles de froid. En 1894, troubles de la sensibilité objective légers. En 1895 dissociation typique sur tout le corps, prédominante à droite et à la face. A ce moment on note l'inégalité des pupilles, le signe d'Argyll, du nystagmus, de la paralysie de la corde vocale droite, de l'hémiatrophie linguale, puis état vertigineux, syncopal, pouls à 100°. Mort subite en novembre 1895.

Examen de la moelle. — Pachyméningite, leptoméningite d'un bout à l'autre de la moelle; symphyse absolue, engainement des racines au niveau de la moelle cervicale supérieure. A ce niveau la moelle est scléreuse avec fente médiane; parois névrogliques avec nodules très végétants.

Plus bas c'est l'aspect spongieux avec de nombreux vaisseaux atteints de péri-artérite, autour desquels la substance grise a lâché; grande cavité médiane sans parois propres s'étendant jusqu'à la région dorsale inférieure. En bien des points on trouve le canal central au centre d'un îlot relié à la commissure antérieure.

Le bulbe contient deux cavités symétriques coupant les noyaux de l'hypoglosse et du pneumogastrique et leurs filets nerveux.

Obs. XII[1]. — *Syringomyélie pachyméningitique. Durée : 1 année.*

Mme H..., 38 ans. Dans les antécédents, 2 fausses couches. Douleurs très vagues depuis quelques années dans les articulations. En 1894 fourmillements dans les doigts, puis panaris indolore à droite; faiblesse et atrophie aux membres supérieurs, surtout le gauche, tellement rapides qu'en trois mois elle ne peut plus vaquer à ses occupations.

Impotence absolue deux mois plus tard, marche impossible, incontinence de l'urine et constipation avec anesthésie vésicale et rectale. Réflexes exagérés partout, clonus des deux pieds. Abolition de la sensibilité à tous ses modes, sauf à la tête et au cou; œdème des extrémités, eschares indolentes, inégalité pupillaire, signe d'Argyll, pouls à 100°. Quelque temps avant la mort les réflexes étaient abolis; crampes très douloureuses. Morte en décembre 1895, d'infection à la suite de ses eschares.

Examen de la moelle. — Les méninges forment à la région cervicale une véritable tumeur adhérente à la moelle; la dégénérescence du tissu fibreux méningé est manifeste en divers points. A ce niveau la moelle est aplatie, quelques fissures dans la substance grise, vascularisation abondante avec gliose au début; on trouve même la moelle intacte au niveau du collet; plus bas, en approchant de la région dorsale, il n'y a plus de symphyse, mais on observe une grande cavité dans la substance grise, à parois déchiquetées, dans laquelle flottent des vaisseaux et des blocs de substance nerveuse dégénérée; par places on en trouve entourés d'un stroma de fibres névrogliques. Le canal central est

1. Malade présentée par M. le professeur Raymond, à la leçon du 22 novembre 1895 (voir 2e série des *Cliniques de la Salpêtrière*).

indépendant, bourré d'éléments cubiques. Rien au bulbe, si ce n'est une prolifération assez intense de l'épithélium épendymaire et de la couche névroglique sous-épendymaire.

Obs. XIII[1]. — *Syringomyélie pachyméningitique. Durée de l'affection: trois ans.*

Mme Pér..., 36 ans. Rien à noter dans les antécédents, sauf coxalgie à 12 ans. Pas de syphilis. Début en 1892 par céphalées et insomnies, avec anesthésie du visage et de la langue à droite, raideur de la nuque. Douleurs violentes à la région scapulaire. Peu de temps après, fourmillements dans les doigts, parésie du membre supérieur gauche, puis des membres inférieurs. Brûlures inconscientes. L'atrophie gagne les épaules, les mains sont en griffe, pas de déviation du rachis, inégalité pupillaire. Réflexes tendineux exagérés, clonus du pied ; en 1894 survient de l'incontinence des urines et des matières. Pas d'anesthésie tactile, analgésie sur tout le corps, sauf tête et cou, thermo-anesthésie en gant et en botte des deux côtés. Mort en 1895.

Examen de la moelle. — Méningite symphysaire totale sur toute l'étendue de la moelle cervicale, méningite surtout fibreuse, vaisseaux modérément altérés. Moelle très grosse, d'un diamètre double de la normale, d'aspect spongieux plutôt que cavitaire ; à la moelle dorsale, la méningite est très faible, mais il y a des pertes de substance dans la substance grise et comme des éclatements de la substance blanche; grosses altérations du parenchyme. Les pertes de substance se font autour de vaisseaux dont l'atmosphère névroglique est proliférée. Par place dégénération hyaline des vaisseaux, foyers de ramollissement secondaires. En certains points les îlots tendent à s'entourer d'une paroi glieuse. Le plancher du 4e ventricule est épaissi, ses éléments extrêmement proliférés ; pas ailleurs, rien au bulbe. Partout le canal central est libre de toute connexion avec la gliose.

Obs. XIV. — *Hydrocéphalie et hydromyélie avec rigidité spasmodique des quatre membres.*

Les deux ventricules latéraux sont dilatés, plexus choroïdes adhérents. Le 4e ventricule est dilaté, ouvert en forme de V (voir fig. 1), sa fente va jusqu'à la partie extérieure des pyramides bulbaires, taillée à pic en pleine substance nerveuse, par une section nette; par places le bord de la cavité est recouvert d'épithélium.

D'un bout à l'autre de la moelle cavité médiane formée par la dilatation du canal, revêtu entièrement de son épithélium, sauf à la région cervicale supérieure où il est desquamé en partie, et à la région du

1. Cette malade a été présentée par M. le professeur Brissaud à sa leçon clinique du 26 janvier 1894. Voir *Leçons sur les maladies nerveuses*. Salpêtrière, 1893-1894. L'observation a été recueillie par M. Souques, chef de clinique.

renflement lombaire où le canal devient double, et le diverticule postérieur est desquamé ; nulle part de gliose vraie autour de la cavité ; une simple condensation de fibrilles névrogliques sans gliose nodulaire. Vers le renflement cervical il y a quelques pertes de substance par compression dans les cornes postérieures. Au Nissl on voit que les cellules nerveuses sont saines, munies de leurs prolongements ; pas d'autres altérations du parenchyme. Les cellules de l'épithélium épendymaire ne forment nulle part de végétations.

Obs. XV [1]. — *Myélite traumatique.*

Homme de 45 ans. Sans antécédents personnels. Fracture traumatique de la colonne vertébrale, avec mobilité de l'apophyse épineuse de la 7e vertèbre cervicale. Paraplégie flasque complète, perte des réflexes tendineux des membres inférieurs, troubles des sphincters. Demi-érection. Conservation de la contractililité faradique des muscles. Anesthésie totale, limitée en haut par une ligne circulaire passant un peu au-dessus du mamelon. Bande d'anesthésie cutanée sur le bras gauche, à topographie radiculaire. Myosis de l'œil gauche. Le malade a vécu 8 jours.

Diagnostic porté : Myélite traumatique au niveau de la 3e dorsale, avec lésion radiculaire surajoutée des dernières paires cervicales.

Examen de la moelle, au niveau de la 7e paire cervicale jusqu'à la 5e dorsale. On trouve une destruction de la moelle très analogue aux faits expérimentaux de Schmaus, moelle disloquée, quoique la topographie, à première vue, n'en soit pas changée, tous les éléments sont devenus fragmentaires, désintégration du parenchyme et de la névroglie, beaucoup de gaines de myéline sont vides, la substance blanche est la plus altérée, pas d'hémorrhagies intramédullaires ; on trouve des corps granuleux et des éléments migrateurs. Au niveau où s'arrête cette lésion, on trouve sur une certaine étendue une hétérotopie de la substance blanche de même aspect que plus haut, située en plein dans la corne postérieure, sans aucune réaction névroglique (voir fig. 4).

Obs. XVI [2]. — *Myélite hémorrhagique.*

Enfant frappé subitement à 2 ans et demi d'une paraplégie spasmodique complète avec incontinence des urines et des matières.

Hémorrhagies dans la moelle lombaire et sacrée à divers niveaux, et dans les méninges ; varices énormes, comprimant la moelle et causant du ramollissement en certains points. Endartérite végétante considé-

1. Observation due à l'obligeance de M. Cestan, chef de clinique, et présentée antérieurement par lui à la Société anatomique « De la myélite traumatique dorsale avec suppression des réflexes rotuliens, par fracture de la colonne vertébrale ». *Bulletins*, 1899.

2. Ce cas été étudié complètement par MM. Marfan, Gasne et Philippe (*Société médicale des Hôpitaux*, 18 novembre 1898). — Cité *in extenso* dans la *Thèse* de Lepine, Lyon, 1900.

rable, dépôts de pigment en pleine substance médullaire; nulle part de cavité vraie; le canal central est, par places, dilaté, ailleurs proliféré. Les foyers hymatomyéliques n'ont nulle part de paroi névroglique.

Obs. XVII [1]. — *Myélite du segment inférieur de la moelle avec hémorrhagies capillaires.*

Sm..., 55 ans. Pas d'antécédents autres qu'éthylisme; nie la syphilis. Début brusque en 1894 par douleurs lombaires très vives, puis dérobement des jambes. Paraplégie complète, thermo-anesthésie dans toute la partie inférieure du corps. Rétention puis incontinence d'urine. Amendement rapide de tous ces phénomènes, faiblesse de la jambe droite persiste. Rechute semblable l'année suivante; amélioration, puis affaiblissement progressif. Réflexes rotuliens affaiblis à droite, ceux du tendon d'Achille, crémastérien, supprimés, finalement tous les réflexes disparaissent. Atrophie musculaire très accusée aux membres inférieurs; fourmillements, incontinence d'urine. Paralysie complète des deux jambes. Anesthésie sacrée et en garniture. Pas de dissociation Mort en 1897.

Examen de la moelle. — Région cervicale, dégénération des cordons de Goll, dilatation du canal épendymaire, infiltration embryonnaire au niveau de la zone de Lissauer et dans la gaine des racines postérieures.

Région dorsale: Sclérose plus étendue des cordons postérieurs; même dilatation du canal. Sclérose annulaire des cordons antéro-latéraux. Pie-mérite. Grosse endartérite végétante des vaisseaux méningés, corps granuleux dans le cordon antéro-latéral. Lésions bien plus importantes au niveau de la moelle lombaire et maximum au niveau du renflement sacré et du cône terminal. Sclérose fibrillaire en placards et diffuse dans les cordons blancs. Foyers de ramollissement avec pigment sanguin et corps granuleux en abondance. Dans la substance grise néoformation vasculaire considérable, varices, hémorrhagies capillaires, pertes de substance assez considérables dans les cornes antérieures. Cellules nerveuses atrophiées. Vaisseaux entourés d'un manchon de cellules rondes: canal central oblitéré. Pie-mère très infiltrée ainsi que les racines.

Obs. XVIII [2]. — *Myélite syphilitique lacunaire.*

Riv..., 48 ans. Syphilis antérieure. 10 ans après les accidents, céphalées nocturnes, puis jambe gauche traînante, la jambe droite devient raide à son tour, améliorations et rechutes. En 1893 impotence presque complète des membres inférieurs. Trépidation spinale, pas de troubles trophiques. Douleurs en ceinture, inégalité pupillaire, pas de trou-

1. Observation I de la *Thèse* de Dufour, Paris, 1896. — Contribution à l'étude des lésions des nerfs de la queue de cheval et du cône terminal.
2. Observation clinique recueilie par MM. J. Charcot et Dufour.

bles urinaires. Atrophie musculaire généralisée. Sensibilité presque intacte. Troubles respiratoires, de la phonation et de la déglutition, eschares. Mort en 1896.

Examen de la moelle. — A la région cervicale, dilatation et prolifération légère du canal central, néoformation capillaire dans toute la moelle, pie-mérite postérieure légère, dégénération des cordons postérieurs.

Vers la VIII[e] racine dorsale, on voit les lésions s'exagérer, la substance périphérique se désagrège, il se forme des îlots de désintégration, les vaisseaux sont nombreux, endartérite, endophlébite, infiltration embryonnaire de leurs tuniques. Varices gorgées de sang. Altérations vasculaires, méningées, considérables. Par places, taches de sclérose fibrillaire très dense, anciennes, sans fibres à myéline ni corps granuleux.

Ailleurs, corps granuleux en abondance. Pas de lacunes dans la substance grise. A la région lombaire, placards de sclérose, pas de pertes de substance. Méningite très étendue avec tunique interne des vaisseaux très hypertrophiée. Canal central partout dilaté et proliféré, nulle part communiquant avec les pertes de substance médullaire.

Obs. XIX [1]. — *Syphilis cérébro-spinale avec méningo-myélite dorso-lombaire lacunaire.*

Fer..., 34 ans. Syphilis à 21 ans. En 1892, céphalées, puis faiblesse de la jambe droite. En 1896, paralysie du pharynx, du larynx et de la langue, amélioration par le traitement. En 1898, troubles profonds de la mémoire, de l'intelligence et de la parole.

Aux membres supérieurs rien, sauf réflexes exagérés, hypoesthésie à tous les modes, depuis la ceinture, surtout à gauche.

Démarche spasmodique avec légère incoordination, réflexes rotuliens très exagérés, trépidation spinale, faiblesse des jambes, diminution de la force segmentaire, incontinence de l'urine et des matières, inégalité pupillaire. Décédé en 1899.

Examen du névraxe. — Grosse méningite cérébro-spinale, nodules caséeux dans les méninges et l'écorce cérébrale, foyers de ramollissement corticaux.

Région cervicale supérieure, pie-mérite ; dégénération du cordon de Goll. A la VIII[e] racine cervicale, l'adhérence de la pie-mère est totale, elle est très fibreuse. très infiltrée de noyaux, enserrement des racines postérieures, néoformation vasculaire; manchons de cellules rondes, infiltration embryonnaire autour des vaisseaux, dans les commissures, autour des travées fibreuses émanées des méninges; pas de lacunes; canal central normal.

Mêmes types lésionnels jusqu'à la X[e] racine dorsale, la méningite s'accuse, ainsi que la sclérose annulaire de la moelle; par le Pal on ne

1. Observation recueillie par M. Sicard, interne du service.

colore plus qu'une petite partie des cordons antéro-latéraux et la substance grise. A partir de ce point, on constate des lacunes parfois très étendues dans les cordons latéraux et postérieurs, le maximum est au niveau du renflement sacré, ce n'est pas une perte complète de substance, il reste une trame névroglique bien organisée, mais plus trace de parenchyme. Dans les cornes antérieures on constate quelques foyers de désintégration, petites hémorrhagies et ramollissements.

Obs. XX[1]. — *Tabes classique.*

Pral..., 63 ans. Chancre à 22 ans. Début, en 1868, par crises gastriques et douleurs fulgurantes. Signe de Romberg, incoordination, perte des réflexes, incontinence d'urine, anesthésies; signe d'Argyl; arthropathie de l'épaule gauche. Mort en 1894.

Lésions des cordons et des racines postérieures classiques, le canal central est partout entouré d'une zone de sclérose mince, ses éléments sont prolifères. A la région lombaire, il prend la forme d'un V, pénétrant entre les cordons postérieurs, avec deux diverticules latéraux, l'épithélium est fortement proliféré, souvent la cavité de l'épendyme est oblitérée par des amas de cellules polygonales.

Obs. XXI[2]. — *Sclérose latérale amyotrophique avec perte des réflexes, aucun trouble sensitif, ayant évolué pendant trois ans. Ni scoliose, ni troubles trophiques.*

Outre les lésions typiques de la maladie de Charcot, sclérose du faisceau latéral et atrophie des cellules des cornes antérieures; on trouve à la région dorsale inférieure une dilatation assez considérable du canal de l'épendyme, s'arrêtant au renflement sacré. Sclérose légère périépendymaire; canal triangulaire, s'enfonçant entre les cordons postérieurs, latéralement les cellules épendymaires prolifèrent et la coupe de ces diverticules ressemble à celle de glandes en tube. Les vaisseaux situés de chaque côté de l'épendyme sont normaux.

1. Observation VI de la *Thèse* de Philippe (Contribution à l'étude anatomique et clinique du *tabes dorsalis*. Paris, 1897).
2. Malade ayant fait l'objet d'une leçon clinique de M. le professeur Raymond. 3e série des *Cliniques*.

EXPLICATION DES PLANCHES XII ET XIII

PLANCHE XII

Fig. 1. — Moelle de syringomyélie pachyméningitique, l'hypertrophie est due en grande partie aux méninges. Symphyse complète du collet à la 7e racine cervicale, taille naturelle.

A. Coupe au niveau de la 2e cervicale de cette moelle, colorée au picrocarmin; grossiss. 1/3.

B. Coupe au niveau de la 7e cervicale de la même moelle; même coloration, même grossissement.

Fig. 2. — Moelle réalisant l'association de la syringomyélie pachyméningitique et de la forme cavitaire. Symphyse méningée à la région dorsale supérieure; la moelle est franchement cavitaire à partir de la 5e dorsale.

C. Coupe au niveau de la 3e dorsale de cette moelle; coloration et grossissement comme plus haut.

D. Coupe au niveau de la 5e dorsale de la même moelle; coloration et grossissement comme plus haut.

PLANCHE XIII

Fig. A. — Coupe de la méningite fibreuse symphysaire (picro-carmin et hématoxyline); obj. 4, ocul. 1 Nachet.

1. Hématome superficiel.
2. Dure-mère épaissie, avec fibrose excessive, vaisseaux entourés de tourbillons fibreux, l'un d'eux est oblitéré; petits sinus remplis de sang.
3. Dans l'espace arachnoïdien, vaisseaux oblitérés par thrombus vitreux; traînées de cellules rondes.
4. Racines postérieures infiltrées et comprimées par la fibrose des méninges molles; en divers points, la fibrillation devient moins nette.
5. Périphérie de la moelle.

Fig. B. — Coupe d'une masse glieuse en voie de désintégration rapide dans un cas de syringomyélie pachyméningitique (obj. 6, ocul. 1), même coloration que plus haut.

1. Commissure antérieure et restes du canal épendymaire.
2. Cordon postérieur.
3. Néoformation vasculaire. Dans le reste de la préparation on voit des masses névrogliques, des nodules périvasculaires à diverses périodes de leur évolution.

Fig. C. — Un point de la figure précédente à un fort grossissement (ocul. 1. obj. imm. 1/12 Nachet). On y remarquera surtout les lésions des cylindraxes et des gaines de myéline et la désintégration des éléments névrogliques.

V

L'INHIBITION DANS LES MALADIES MENTALES

ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

PAR

M. le Dr G. LIBERTINI

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA R. CLINIQUE PSYCHIATRIQUE DE NAPLES)

INTRODUCTION

Le mot « inhibition », comme tous les mots exprimant des mécanismes fonctionnels assez complexes, à cause de l'élargissement de nos conceptions psychologiques, a fini par être différemment interprété, pour prendre une signification vague et ambiguë, pour être souvent considéré de plusieurs points de vue qui ne sont pas toujours aisément conciliables entre eux.

C'est pourquoi si, à présent, on veut faire des recherches expérimentales sur l'inhibition, et particulièrement si on veut étudier l'inhibition chez l'homme sain ou malade, il faut partir d'un point fixe et bien déterminé, afin de ne pas aller au delà des limites de l'expérimentation scientifique pour entrer dans la philosophie métaphysique.

Si l'on prend en considération les modifications que l'idée d'inhibition, comme phénomène psycho-physiologique, a subies, depuis les frères Weber jusqu'à nos jours, on voit qu'il est impossible de trouver les termes d'une définition sur laquelle tous les savants s'accordent, soit pour ce qui concerne la doctrine générale, soit à l'égard de l'investigation clinique et expérimentale.

Avant de faire l'exposé des diverses théories sur l'inhibition, je veux rappeler à la mémoire du lecteur la défi-

nition qu'en donna Brown-Séquard (1), définition qui, mieux que les autres, comprend les phénomènes d'arrêt jusqu'ici connus.

D'un point de vue général, il nous semble, d'après Brown-Séquard, pouvoir distinguer dans l'inhibition les trois faits suivants :

1° Une activité pouvant opérer contre une autre déjà en action;

2° Une activité qui, indirectement, agit sur des centres d'égale dignité physiologique;

3° Une activité qui contrôle et gouverne une fonction nerveuse d'ordre inférieur.

Mais la nécessité de la distinction que nous venons de faire sera encore plus évidente quand nous aurons exposé les principales théories et hypothèses qui ont été publiées sur l'inhibition.

Ces théories et hypothèses on peut, d'après Lourie (2), les grouper de la manière suivante :

I. L'inhibition est la fonction d'appareils nerveux spéciaux, avec localisation déterminée (Setschenoff, Langendorff).

II. L'inhibition est simplement l'effet de fatigue, d'épuisement transitoire de l'énergie nerveuse.

III. Il n'y a ni appareils, ni procès divers; l'activité nerveuse est unique et toujours la même. Pourtant l'effet de cette activité sera divers, suivant que les stimulus extérieurs arriveront dans un moment de repos ou d'activité (Munk, Duval, Luchsinger, Heidenhain).

IV. Il n'y a pas d'appareils distincts pour l'inhibition, mais des procès différents, l'un actif, d'excitation, l'autre dépressif d'inhibition (Wundt, Beaunis, Heidenhain).

Aucune de ces théories, selon nous, ne peut résister à une critique sérieuse.

Setschenoff, qui localise des mécanismes inhibitoires hypothétiques, qui parle de centres et nerfs particuliers d'arrêt, ne dit rien sur la constitution de ces centres. Et les autres (Langendorff, etc.), qui suivent ses idées, parlent d' « appareils automatiques doués d'activité tonique ».

La théorie de l'épuisement semble d'abord expliquer plusieurs phénomènes. Mais si elle paraissait vraisemblable alors qu'on se servait de stimulations très fortes (dans les expériences de Setschenoff, de Goltz, etc.), on a dû complètement l'abandonner après que Luchsinger eut montré qu'en touchant légèrement la peau d'un animal on pouvait aussi bien arrêter des contractions intenses.

Plusieurs savants ont été d'avis que l'effet positif ou négatif (l'excitation ou l'arrêt) d'une stimulation dépend de l'état de repos ou d'activité de l'organe dans le moment donné. Mais on trouve à ce sujet seulement des opinions séparées, fondées sur un certain nombre de faits pas toujours bien avérés, qui ne peuvent former une théorie, une doctrine.

Les théories qui cherchent à pénétrer le mécanisme profond des phénomènes de l'inhibition sont : la théorie physique de l'interférence et la théorie chimico-biologique; elles font partie de la troisième catégorie de Lourie.

Lauder Brunton et Cyon, auxquels on doit la théorie de l'interférence, ne sont pas d'accord sur l'explication des faits. Cyon croit que les effets de l'excitation peuvent être différents suivant l'angle que la fibre nerveuse afférente forme avec la cellule et la fibre efférente.

Au contraire, Lauder Brunton parle de distance et de vitesse de propagation de l'onde d'excitation. Les fonctions d'excitation et d'inhibition peuvent, selon lui, être accomplies par la même cellule, suivant la relation qui existe entre les longueurs des nerfs et les vitesses de l'onde afférente et de l'onde efférente.

Mais il est très facile d'objecter qu'à cause de la grande variabilité et complexité des rapports existant entre les éléments nerveux, le phénomène d'inhibition, en pareille condition, ne pouvait avoir lieu que par hasard, tandis qu'ordinairement il se présente avec beaucoup de régularité et de constance, non seulement dans les expériences sur les animaux, mais aussi chez l'homme normal ou chez l'aliéné.

La théorie chimico-biologique est exposée dans un chapitre sur la *Mécanique physiologique de la substance ner-*

veuse de l'ouvrage : *Psychologie physiologique* de Wundt (3). Là, pour la première fois, la question de l'inhibition est traitée, non comme une question particulière, mais comme partie intégrante du procès fondamental de l'activité nerveuse. Mais ici nous nous bornons à rappeler seulement que Wundt a émis l'hypothèse que les filets nerveux peuvent présenter des rapports plus intimes avec une seulement des deux parties, centrale et périphérique, de la cellule ganglionnaire. L'effet de l'excitation d'une fibre nerveuse serait différent, suivant que l'axon aboutit à la partie centrale ou à la partie périphérique de la cellule. Prenons le cas plus simple d'inhibition périphérique : il suffit que les fibres d'arrêt du pneumogastrique aboutissent à la région centrale des cellules nerveuses des ganglions intra-cardiaques (en admettant l'hypothèse que les nerfs cardiaques produisent leurs effets particuliers sur le cœur par l'entremise des cellules ganglionnaires), et que les fibres du sympathique, qui augmentent et accélèrent la fonction cardiaque, aboutissent à la région périphérique, pour comprendre les effets différents de la stimulation des deux nerfs cardiaques. Au contraire, dans le système nerveux central, les rapports étant plus compliqués, les actions d'arrêt ne se présentent pas avec constance et uniformité égales.

D'autres théories ont été émises encore pour expliquer le déterminisme de ces phénomènes. Parmi les plus récentes, nous rappelons celle de Hering, de Gaskell et de Biedermann, citée aussi par M. Meltzer (4) comme la plus digne d'être prise en considération. Dans tout tissu vivant, deux procès chimiques antagonistes ont lieu : assimilation et désassimilation ; la première détermine le développement morphologique et fonctionnel du tissu, la seconde est la cause des désintégrations chimiques dans le tissu. Les stimulus extérieurs, de quelque nature qu'ils soient, peuvent agir sur le tissu ou en augmentant la désassimilation (ce qui est, par exemple, la cause d'une contraction musculaire), ou en provoquant l'assimilation (fait qui, à l'extérieur, se manifeste par un phénomène d'arrêt).

Cette théorie chimique a été récemment critiquée par

M. Gonzales (6) dans une étude sur l'inhibition. « Suivant les principes biologiques universellement acceptés, dit-il, assimilation et désassimilation sont les deux phases du même procès chimique qui a lieu dans tout tissu vivant, végétal ou animal; l'assimilation ne peut pas procéder indépendamment de la désassimilation; elles sont des états immédiats, inséparables, successifs dans la chaîne des métamorphoses, dont les manifestations visibles constituent la vie organique. Et puisque dans les végétaux nous ne connaissons pas de phénomènes d'inhibition, on ne peut identifier l'inhibition avec l'un des deux procès, soit l'assimilation ou la désassimilation. » L'auteur, sans prétentions dogmatiques, propose d'interpréter le pouvoir d'inhibition au moyen des mouvements moléculaires. Tout organe vivant qui présente des phénomènes d'inhibition reçoit constamment deux courants de vibrations nerveuses de nature opposée; et puisqu'ils se neutralisent en partie, on a toujours une résultante, qui détermine l'activité fonctionnelle de l'organe en conditions ordinaires.

Les deux courants d'ondes nerveuses, quoique de direction opposée, sont de la même nature, puisqu'il n'y a pas de différences histologiques essentielles entre les nerfs qui transmettent les impulsions inhibitoires et ceux qui conduisent l'onde d'excitation motrice.

Il nous semble que M. Gonzales ne fait que nous donner encore une fois, avec quelques modifications verbales qui n'ajoutent rien à ce qu'on savait déjà, la théorie de l'interférence.

Mais nous ne pouvons finir ce résumé historique sans parler de la théorie de M. Bianchi (7), notre maître, qui, du reste, n'a pas fait de l'inhibition l'objet d'études spéciales. « L'action inhibitoire ou d'arrêt, dit-il, est un des faits de la physiologie qui présente le plus de difficulté à l'interprétation. Pour l'évaluer à son juste titre, il faut prendre en considération un fait d'observation commune. Tous les hommes possèdent par organisation innée un exposant d'énergie nerveuse qui résulte des activités trophiques des centres nerveux, des diverses aptitudes à assimiler ou désassimiler,

et de la disposition moléculaire congénitale ou héréditaire différente. Le *quid* que nous appelons énergie nerveuse, chez les divers individus, se manifeste avec des qualités particulières inhérentes aux particularités de structure et de relations centrales et périphériques entre les organes, dans lesquels elle se manifeste et se modifie et desquels elle émane.

« Elle prend ainsi le caractère de sensation, et de sensations diverses, d'émotion, de sentiment, de conscience, ou, de l'autre côté, d'attention perceptive, de désir, de volonté, de mouvement, etc. Les diverses facultés qui dérivent d'une source commune, qui représentent des ramifications d'un même tronc, ou mieux des modifications d'une énergie unique, sont équivalentes et se compensent entre elles. Si une de ces facultés, à cause des conditions particulières de l'organe dans lequel elle a lieu, prend un développement supérieur, les autres sont d'autant plus déprimées qu'elle est exaltée. »

En conclusion, suivant M. le professeur Bianchi, l'*hyperfonction* d'un centre ou d'une région entière du système nerveux produit l'*inhibition* des autres régions, et chaque centre peut à son tour être un centre inhibitoire ou en état d'inhibition.

On verra à la fin de ce travail, quand nous porterons la discussion sur les faits trouvés par nous-mêmes, quels phénomènes cette théorie peut expliquer.

En présence d'une si grande diversité de théories et disparité d'opinions, qui révèlent notre ignorance de la nature intime des phénomènes d'arrêt, nous croyons que le mieux à faire est d'apporter de nouvelles contributions physiologiques et cliniques à la connaissance des phénomènes en question, dans l'espoir que la coordination rationnelle des contributions anciennes et récentes puisse révéler le déterminisme profond de l'inhibition.

Jusqu'à une certaine époque, les expériences ont été rares et insuffisantes, ou ont eu pour but de démontrer l'inexistence des pouvoirs d'arrêt (Schiff). Seulement depuis

quelques années, les phénomènes inhibitoires ont acquis une importance de premier ordre ; de sorte que M. James (8) n'hésite pas à dire que toute la spéculation physiologique et pathologique moderne démontre une très claire tendance à faire de l'inhibition une condition immanente et indispensable de toute activité ordinaire, et que ce serait une grande faute de chercher plus à en borner qu'à en étendre la sphère d'action.

A présent, nous connaissons parfaitement certains phénomènes d'inhibition périphérique : l'arrêt du cœur par stimulations du pneumogastrique (Weber, 1845), et l'arrêt des mouvements péristaltiques de l'intestin (Pflüger), etc. Des faits semblables ont été découverts par rapport aux autres segments du tube intestinal (œsophage, estomac dans ses portions cardiaque et pylorique). Aussi dans les mouvements de la rate, du système lymphatique, des organes génitaux de l'homme et de la femme, on a démontré des phénomènes d'arrêt.

Quand ceux-ci sont provoqués au moyen de stimulations appliquées sur la peau ou sur les surfaces muqueuses, c'est-à-dire, en général, sur les terminaisons des nerfs sensitifs, alors on parle d'*inhibition réflexe*. Cette forme d'inhibition empêche fréquemment la production d'un mouvement réflexe, ou même la production d'un autre phénomène d'arrêt. Chez la grenouille, par exemple, l'arrêt du cœur par stimulation mécanique de l'abdomen ne se produit pas si, en même temps, l'on pince un membre de l'animal (Goltz) ; et de l'autre côté on n'obtient aucun mouvement réflexe en pinçant le membre de la grenouille, si en même temps on frappe sur l'abdomen.

Non moins importante que l'inhibition périphérique et réflexe est l'inhibition qu'on pourrait appeler *centrale*, et qui est moins connue.

L'année 1895, nous (9) eûmes l'idée de faire, pour la première fois, des recherches ayant pour but de localiser dans l'écorce cérébrale des animaux supérieurs le pouvoir d'inhibition. Le plan de nos recherches était le suivant : voir si dans l'écorce cérébrale des chiens et des singes existent des

endroits doués de la propriété de modifier le temps réflexe spinal. Le principe général sur lequel elles se basaient, c'était qu'on doit considérer comme régions douées de pouvoir inhibitoire plus développé ces endroits, à la suite de la suppression desquels le temps du réflexe spinal de l'animal en question se présentait raccourci.

Les résultats de nos recherches sur les animaux confirmèrent complètement ce principe *a priori*. En effet, nous avons constaté dans un nombre considérable d'expériences :

1° Que l'écorce cérébrale exerce un *tonus inhibitoire* constant sur la moelle épinière, par lequel les réflexes spinaux sont retardés ;

2° Qu'en conditions normales, les membres antérieurs présentent un temps réflexe plus long que les membres postérieurs, et que ces derniers ressentent beaucoup moins l'influence des extirpations corticales ;

3° Que le lobe frontal possède le maximum de pouvoir d'inhibition, tandis que la zone motrice n'a presque aucune influence sur la période latente de réaction spinale.

M. Fano (5) ensuite a confirmé nos résultats, et a de plus étudié les effets de l'excitation électrique des diverses régions corticales sur le temps de réaction spinale. Les résultats de M. Fano, en même temps qu'ils confirment les miens, les complètent aussi, parce que l'allongement de la période latente, qui accompagne les stimulations corticales, correspond parfaitement au raccourcissement que nous avons observé à la suite des destructions corticales.

Enfin M. Oddi (10), en employant des méthodes tout à fait différentes, est arrivé à des conclusions générales semblables par rapport à la localisation des pouvoirs inhibitoires.

Mais il n'admet pas qu'il existe des régions corticales *spécialement* inhibitoires, ni que l'on puisse localiser (*sensu strictiori*) l'inhibition.

Nous croyons que M. Oddi confond deux espèces de phénomènes tout à fait distincts.

L'extension des recherches sur l'inhibition, de la physio-

logie expérimentale à la clinique, n'avait été tentée jusqu'à présent par personne.

La méthode employée par nous dans l'étude des phénomènes d'inhibition centrale chez les aliénés est identique, dans ses traits fondamentaux, à celle que nous-mêmes avons imaginée pour localiser l'inhibition dans le cerveau des animaux supérieurs. La bonté de cette méthode, désormais reconnue par beaucoup de savants, et la possibilité de comparer nos résultats d'aujourd'hui avec ceux d'il y a cinq ans, c'est-à-dire des résultats *cliniques* avec des résultats *physiologiques*, ont été les deux raisons pour lesquelles nous avons préféré la même méthode.

Dans les recherches de psychologie expérimentale, des résultats plus constants et plus dignes de considération ont été obtenus au moyen d'expériences dans lesquelles, en provoquant la fonction de certains appareils somatiques, on cherchait à explorer la dynamogénèse et le mécanisme fonctionnel des centres nerveux.

Si, dans les recherches de ce genre, nous nous plaçons avec nos moyens d'investigation sur un certain point des voies de l'innervation périphérique, qui présentent une relation plus directe et immédiate de l'organisme psychique avec les appareils (moteurs) de la périphérie, nous pouvons nous emparer d'une espèce de *médium*, au moyen duquel il serait possible de recueillir les vibrations du cerveau, la voix intérieure de la conscience (Colucci, 11). C'est en vue de cette possibilité aussi que nous avons choisi une méthode qui, au moyen des variations fonctionnelles d'un segment spinal, peut nous révéler les conditions des centres supérieurs, ou, en employant l'image de M. Colucci, les variations quantitatives des vibrations rayonnant de l'organe psychique.

Parmi les manifestations fonctionnelles somatiques, celle qui peut être avec plus d'avantage employée par nous dans notre cas spécial, c'est la contraction d'un certain groupe de muscles des membres supérieurs ou inférieurs. Quelques considérations générales nous ont déterminé dans notre choix. On sait, en effet, d'après les résultats de nos recherches antérieures, de M. Colucci et d'autres observateurs, que l'action

excito-motrice ou inhibitoire, que les centres nerveux supérieurs exercent sur les centres inférieurs, a une intensité différente, suivant la position du centre spinal et la nature de l'appareil périphérique, dont nous nous servons dans nos recherches expérimentales. Dans notre cas spécial, on doit à coup sûr porter le choix sur le segment spinal des membres supérieurs (et l'arc réflexe ou diastaltique correspondant), puisque nos recherches sur les animaux ont démontré que sur ces centres-là l'action d'arrêt du cerveau s'exerce d'une manière beaucoup plus évidente et avec plus d'intensité que sur les centres médullaires des membres inférieurs.

Avant de décrire particulièrement notre méthode expérimentale, il nous faut dire que nos recherches ont été faites sur un grand nombre d'aliénés (et d'individus normaux) de la clinique psychiatrique et d'un des hôpitaux de Naples. Tous les cas ont été choisis avec beaucoup de soin parmi des centaines de malades, afin d'avoir toujours des représentants typiques des diverses formes d'aliénation mentale que nous avons étudiées. La répartition des cas en divers groupes a été faite non seulement suivant la forme morbide, mais aussi suivant le degré de plus ou moins d'uniformité du temps de réaction.

Ainsi le premier groupe est formé des idiotes, des individus affectés de démence secondaire et des imbéciles; le deuxième groupe comprend les malades affectés d'hémiplégie spasmodique infantile ; le troisième groupe comprend les paralytiques; dans le quatrième groupe nous avons mis ensemble tous les malades affectés de confusion mentale, de mélancolie, de phrénose sensorielle, de *paranoia*, de manie; le cinquième groupe comprend les épileptiques; et enfin dans le sixième groupe nous avons recueilli des expériences faites sur des individus normaux et aliénés pendant qu'ils étaient soumis à de fortes stimulations lumineuses.

MÉTHODE

La méthode déjà employée par nous dans nos recherches sur les chiens et les singes est décrite dans notre mémoire antérieur (9). Dans ces recherches sur l'homme, nous avons

rendu plus simple la technique expérimentale. Ce qu'il nous fallait c'était d'enregistrer simultanément sur le cylindre enfumé roulant le moment de la stimulation, le commencement de la réaction motrice et les vibrations d'un diapason chronographe. Notre cylindre enregistreur mis en mouvement par un appareil d'horlogerie roulait avec une vitesse d'un demi-tour par seconde. Sur le même cylindre le levier d'un tambour enregistreur de Marey enregistrait la réaction motrice des bras, et le petit levier d'un signal électrique de Desprez enregistrait les vibrations (100 vibrations doubles par seconde) d'un diapason entretenu électriquement.

Le stimulus était donné par une secousse d'ouverture de courant induit; et le moment dans lequel elle agissait sur la peau du bras correspondait précisément à la première vibration du levier du signal électrique. Une clef électrique, dont je dois la construction à M. le D[r] Capriati, permettait de fermer simultanément les deux circuits : celui qui donnait la secousse électrique et l'autre qui actionnait le diapason et le signal Desprez, dont la première vibration, comme je viens de dire, correspondait au moment de la stimulation.

Il me fallait encore un arrangement des leviers tel que je pusse les approcher au cylindre roulant seulement pour un temps donné très bref, suffisant pour l'enregistrement du commencement de chaque réaction motrice en réponse à chaque stimulation électrique.

Pour atteindre ce but, j'ai monté le tambour de Marey et le signal Desprez sur une tige métallique horizontale pourvue d'un mouvement tournant autour de l'axe vertical du support général de l'appareil. La tige avec les leviers était ordinairement à quelque distance du cylindre; mais en pressant sur un ressort ajusté au support tout près du point autour duquel pivotait la tige horizontale, on approchait pour un instant celle-ci du cylindre enregistreur, pendant qu'on pressait sur la clef électrique pour fermer les deux circuits.

Le malade était assis tout près de l'appareil enrgistreur; sur le bras (droit ou gauche) était appliqué un autre tam-

bour de Marey, sur lequel un bouton d'ébonite, portant les deux électrodes au contact de la peau humectée avec de l'eau salée, était fixé au lieu du levier. Ce tambour récepteur transmettait la réaction motrice des muscles du bras au tambour enregistreur monté sur la tige horizontale, au moyen d'un tube de caoutchouc de longueur convenable.

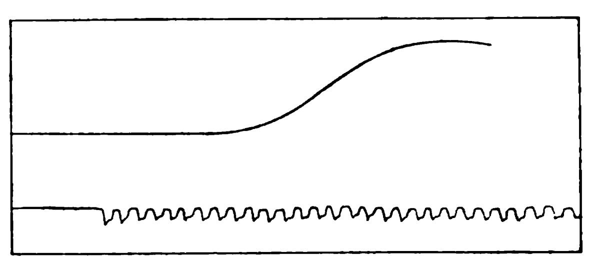


Fig. 1. — Tracé d'un individu normal.

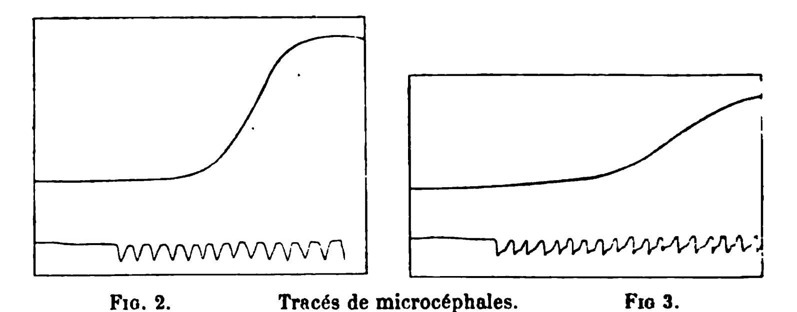


Fig. 2. Tracés de microcéphales. Fig 3.

Les 3 figures ci-dessus donnent une idée suffisamment claire de la manière dont on enregistrait la réaction motrice. En comptant les vibrations doubles du diapason, depuis la première jusqu'au moment où la courbe de réaction commençait à s'élever sur l'abscisse, on avait, en centièmes de seconde, *la durée de la période latente de réaction musculaire du bras*, qui formait l'objet de nos recherches Les tracés ci-dessus révèlent déjà à la simple inspection les différences de durée de latence existant entre les individus normaux et les aliénés.

Nous avons fait nombre de déterminations de la durée de la période latente de réaction pour chaque expérience, et des diverses déterminations nous avons pris les mo yennes

(lesquelles, seulement, pour être bref, seront rapportées dans le cours de ce mémoire), et nombre d'expériences sur le même sujet à des époques et dans des conditions différentes.

A. — *Cas normaux.*

Avant de commencer mes recherches sur les aliénés, j'ai cru utile de déterminer la période latente de réaction des individus normaux, afin de la comparer avec celle des individus malades.

J'ai fait de nombreuses déterminations de période latente sur trois hommes et deux femmes à diverses heures de la journée, avant et après le dîner. Les recherches n'ont pas donné de résultats montrant des différences appréciables; les moyennes que j'ai pu prendre avec les données numériques des simples expériences montrent une uniformité constante, variant de ***83 à 86 millièmes de seconde.***

Voici les cas normaux étudiés par moi :

I. Raphaël de M..., servant du laboratoire.

1re expérience (6 février 1900). Moyenne de cinq déterminations de période latente : 85,40 mill. de sec.

2e expérience. Moyenne de sept déterminations : 84,57 mill. de sec.

Moyenne de toutes les déterminations : 84,98 mill. de sec.

II. Michel C..., gardien de la Clinique.

1re expérience (6 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 81,42 mill. de sec.

2e expérience. Moyenne de cinq déterminations : 85,50 mill. de sec.

Moyenne générale : 83,46 mill. de sec.

III. François P..., gardien.

1re expérience (6 février 1900). Moyenne de six déterminations : 83,16 mill. de sec.

2e expérience. Moyenne de dix déterminations : 89,60 mill. de sec.

Moyenne générale : 86,38 mill. de sec.

IV. Jeanne de R...

1re expérience (17 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 84,44 mill. de sec.

2e expérience. Moyenne de six déterminations : 86,66 mill. de sec.

Moyenne générale : 85,55 mill. de sec.

V. Eugène P...

1re expérience (17 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 86,87 mill. de sec.

2e expérience. Moyenne de onze déterminations : 84,09 mill. de sec.
Moyenne générale : 85,48 mill. de sec.

Moyennes des individus normaux.

NOMS		MOYENNES
Hommes.	Raph. de M.	84,98 mill. de sec.
	Michel C.	83,46 —
	Franç. P.	86,38 —
Femmes.	Jeanne de R.	85,55 —
	Eugène P.	85,48 —

B. — Cas pathologiques.

PREMIER GROUPE

Observation I. — Raph. San... Diagnostic : *Idiotisme*.

1re expérience (1er février 1900). Moyenne de huit déterminations : 47,37 mill. de sec.

2e expérience (1er février 1900). Moyenne de onze déterminations : 45,18 mill. de sec.

3e expérience (9 février 1900). Moyenne de six déterminations : 48,33 mill. de sec.

4e expérience (9 février 1900). Moyenne de cinq déterminations : 49,00 mill. de sec.

5e expérience (13 février 1900). Moyenne de neuf déterminiations : 51,66 mill. de sec.

6e expérience (13 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 52,50 mill. de sec.

Moyenne générale : 49,00 mill. de sec.

Obs. II. — Marie Lan... Diagnostic : *microcéphalie ; idiotisme*.

1re expérience (14 février 1900). Moyenne de dix déterminations : 56,00 mill. de sec.

2e expérience (14 février 1900). Moyenne de onze déterminations : 54,54 mill. de sec.

Moyenne générale : 55,27 mill. de sec.

Obs. III. — Joseph Delf... Diagnostic : *démence consécutive*.

1re expérience (4 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 61,11 mill. de sec.

2e expérience (4 février 1900). Moyenne de douze déterminations : 57,50 mill. de sec.

Moyenne générale : 59,30 mill. de sec.

OBS. IV. — Félix Moc... Diagnostic : *démence consécutive.*

1re expérience (5 février 1900). Moyenne de onze déterminations 60,00 mill. de sec.

2e expérience (5 février 1900). Moyenne de onze déterminations : 59,77 mill. de sec.

Moyenne générale : 59,77 mill. de sec.

OBS. V. — François Dic.., Diagnostic : *démence consécutive.*

1re expérience (5 février 1900). Moyenne de treize déterminations : 58,84 mill. de sec.

2e expérience (5 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 58,22 mill. de sec.

Moyenne générale : 58,53 mill. de sec.

OBS. VI. — Édouard Ross. Diagnostic : *démence consécutive.*

1re expérience (14 février 1900). Moyenne de dix déterminations : 57,00 mill, de sec.

2e expérience (14 février 1900). Moyenne de treize déterminations : 60,38 mill. de sec.

Moyenne générale : 58,69 mill. de sec.

OBS. VII. — Gennaro Tess. Diagnostic : *démence consécutive.*

1re expérience (14 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 62,22 mill. de sec.

2e expérience (14 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 60,00 mill. de sec.

Moyenne générale : 61,11 mill de sec.

OBS. VIII. — Alphonse Delf... Diagnostic : *imbécillité* (*macrocéphalie*).

1re expérience (3 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 61,12 mill. de sec.

2e expérience (3 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 65,14 mill. de sec.

3e expérience (6 février 1900). Moyenne de douze déterminations : 57,08 mill. de sec.

4e expérience (6 février 1900). Moyenne de onze déterminations : 58,18 mill. de sec.

Moyenne générale : 60,35 mill. de sec.

OBS. IX. — Joseph Dit... Diagnostic : *imbécillité.*

1re expérience (5 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 62,50 mill. de sec.

2e expérience (5 février 1900). Moyenne de onze déterminations : 62,27 mill. de sec.

Moyennes du premier groupe.

DIAGNOSTIC	NOMS	MOYENNES
Microcéphalie	San... (homme)	49,00 mill. de sec.
	San... (femme)	55,27 —
	Delf... (homme)	60,35 —
Imbécillité	Dit... (homme)	62,38 —
Démence consécutive	Dic... (homme)	59,30 —
	Moc... (homme)	59,77 —
	Derr... (homme)	58,53 —
	Ross... (homme)	58,69 —
	Tess... (homme)	61,11 —

Des moyennes rapportées ci-dessus, il résulte clairement que les deux cas typiques de microcéphalie ont donné une période latente de réaction très courte, qui rappelle la période latente par moi-même trouvée chez les singes. En effet, chez ces animaux, le temps de réaction ne dépasse pas la moyenne de presque 48 millièmes de seconde pour le membre antérieur droit; et il est de 49 millièmes de seconde chez le malade qui forme l'objet de notre première observation clinique. Il n'y a donc presque aucune différence dans le temps de réaction, tandis que la différence en longueur de l'arc réflexe est considérable, celui-ci étant beaucoup plus long chez l'homme que chez le singe.

Il est intéressant de rappeler ici que la période latente de réaction augmente des mammifères inférieurs à l'homme; elle est égale à 34 millièmes de seconde chez le chien, à 48 millièmes de seconde chez le singe (et le microcéphale), à 84 millièmes de seconde chez l'homme normal.

Ces données confirment notre supposition, que le réflexe spinal, avec ses variations en durée, peut bien révéler le pouvoir d'inhibition du cerveau, et démontrent évidemment que l'inhibition cérébrale augmente avec l'évolution du cerveau et de ses propriétés fonctionnelles.

En effet, nous ne trouvons (on peut le dire dès à présent) chez aucun aliéné, du microcéphale au dément et à celui qui est affecté de confusion mentale, une période de t ente supérieure ou au moins égale à celle de

l'homme normal. On observe, par contre, constamment que plus le degré de développement mental est bas et déchue la personnalité psychique, plus courte est la période de réaction latente. Immédiatement après la microcéphalie, sous ce rapport, viennent la démence secondaire, la microcéphalie et l'imbécillité grave.

Dans les cinq cas de démence consécutive, avec allure plutôt lente, il y avait complète décadence des pouvoirs mentaux. Chez eux toute la vie de relation était réduite à quelques réactions très simples aux excitants extérieurs; le temps de latence était presque égal pour tous, avec un maximum de 61 et un minimum de 58 millièmes de seconde. Aussi dans un cas de microcéphalie et dans un autre cas d'imbécillité, accompagnés tous les deux de réduction remarquable du plus élémentaire pouvoir de perception, j'ai obtenu des résultats identiques

SECOND GROUPE

Obs. X. — Xavier San... Diagnostic : *hémiplégie spasmodique infantile.* Hémiparésie à gauche depuis les premiers ans de sa vie. Les réflexes du genou et du triceps extenseur du bras sont plus marqués à gauche.

1re expérience (2 février 1900). Bras droit. Moyenne de sept déterminations : 63,85 mill. de sec.

2e expérience (2 février 1900). Bras gauche. Moyenne de six déterminations : 66,50 mill. de sec.

Obs. XI. — Louis Sem... Diagnostic : *hémiplégie spasmodique infantile.* Hémiplégie à droite; la main droite est en état de contracture palmaire. Le réflexe du triceps extenseur du bras est plus marqué à droite.

1re expérience (5 février 1900). Bras droit (parétique). Moyenne de huit déterminations : 60,62 mill. de sec.

2e expérience (5 février 1900). Bras gauche. Moyenne de onze déterminations : 57,45 mill. de sec.

Obs. XII. — Mariano Cast... Diagnostic : *hémiplégie spasmodique infantile.* Hémiplégie à droite. Le réflexe patellaire et celui du triceps du bras sont plus marqués à droite.

1re expérience (2 février 1900). Bras droit (paralysé). Moyenne de quatorze déterminations : 60,28 mill. de sec.

2e expérience (2 février 1900). Bras gauche. Moyenne de sept déterminations : 60,85 mill. de sec.

Moyennes du second groupe.

NOMS	BRAS DROIT	BRAS GAUC.	DIFFÉRENCE
San... (Hémiplégie gauche) . .	63,85	66,50	2,65
Cast... (Hémiplégie droite) . .	60,28	60,85	0,57
Sem... (Hémiplégie droite) . .	60,62	57,45	3,17

Ces trois individus affectés d'hémiplégie spasmodique, par la faiblesse des pouvoirs psychiques et par la période latente de réaction relativement courte, devraient rentrer dans le premier groupe déjà étudié. Mais ils sont dignes de considération spéciale par le manque d'une différence appréciable entre la période latente de réaction du bras droit et gauche.

Un fait analogue a été observé par nous-même chez les chiens, auxquels nous avions enlevé de grandes zones corticales d'un côté ou de l'autre du cerveau.

Bien que ces résultats puissent être considérés comme favorables à l'opinion de ceux qui croient que les nerfs d'arrêt forment une catégorie distincte de nerfs centrifuges, nous ne pensons pas que les fibres nerveuses inhibitoires soient histologiquement différentes des autres fibres motrices et sensitives, comme le croit un habile physiologiste anglais, M. Gaskell, qui a appelé l'attention des observateurs sur un caractère anatomique différentiel constaté à propos des fibres du pneumogastrique et qu'il a ensuite généralisé à toute fibre d'arrêt. Et pourtant, quoiqu'il n'existe pas de différence histologique essentielle entre les différentes fibres nerveuses, puisque la sensation, la contraction musculaire, la sécrétion, etc., sont des fonctions spécifiques des nerfs moteurs, sensitifs et sécrétoires, de même pour l'inhibition, on a le droit de penser qu'elle possède des voies d'action spéciales. En admettant des voies spécifiques pour les fibres d'arrêt, on doit renoncer à entendre comment la dégénération plus ou moins complète du faisceau pyramidal d'un côté n'exerce aucune influence sur la période latente de réaction, suivant ce qu'on vient de voir d'après nos recherches.

TROISIÈME GROUPE

Obs. XIII. — Jean Form... Diagnostic : *paralysie progressive.*

1re expérience (1er février 1900). Moyenne de cinq déterminations : 62,00 mill. de sec.

2e expérience (1er février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 60,22 mill. de sec.

Moyenne générale : 61,11 mill. de sec.

Obs. XIV. — Gennaro Ulia... Diagnostic : *paralysie progressive.*

1re expérience (2 février 1900). Moyenne de cinq déterminations : 72,20 mill. de sec.

2e expérience (2 février 1900). Moyenne de cinq déterminations : 77,80.

Moyenne générale : 75,00 mill. de sec.

Obs. XV. — Sauveur Alf... Diagnostic : *paralysie progressive.*

1re expérience (2 février 1900). Moyenne de six déterminations : 69,00 mill. de sec.

2e expérience (2 février 1900). Moyenne de six déterminations : 64,83 mill. de sec.

Obs. XVI. — Ferdinand Par... Diagnostic : *paralysie progressive.*

1re expérience (4 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 77,50 mill. de sec.

2e expérience (4 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 68,57 mill. de sec.

Moyenne générale : 73,02 mill. de sec.

Obs. XVII. — Antoine Cuom... Diagnostic : *paralysie progressive.*

1re expérience (5 février 1900). Moyenne de six déterminations : 60,83 mill. de sec.

2e expérience (5 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 63,33 mill. de sec.

Moyenne générale : 62,08 mill. de sec.

Obs. XVIII. — Louis Gril... Diagnostic : *paralysie progressive.*

1re expérience (5 février 1900). Moyenne de onze déterminations : 60,90 mill. de sec.

2e expérience (5 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 60,00 mill. de sec.

Moyenne générale : 60,45 mill. de sec.

Obs. XIX. — Pierre Ghiz... Diagnostic : *paralysie progressive.*

1re expérience (18 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 69,28 mill. de sec.

2e expérience (18 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 66,25 mill. de sec.

Moyenne générale : 67,76 mill. de sec.

Moyennes du troisième groupe.

NOMS	MOYENNES
Form.............	61,11 mill. de sec.
Ulia.............	75,00 —
Alf..............	60,91 —
Par..............	73,02 —
Cuom.............	62,08 —
Gril.............	60,45 —
Ghiz.............	67,71 —

Nous avons toujours soigneusement examiné la motilité (en particulier des bras) de nos malades ; mais dans ces cas de paralysie progressive, notre examen a été encore plus soigneux, afin d'éliminer le soupçon que des différences sensibles de période latente de réaction pouvaient dépendre de graves altérations de la motilité des membres. Mais nos malades ne présentaient que le tremblement caractéristique des mains et des doigts.

Cependant, les déterminations n'ont pas donné des résultats aussi uniformes que dans les cas précédents, les moyennes variant de 60 à 75 millièmes de seconde.

Ici nous ne pouvons trouver l'interprétation du fait dans le principe général, que nous avons appliqué aux autres malades, c'est-à-dire en admettant que les pouvoirs mentaux chez certains d'entre eux étaient moins déchus que chez les autres. Au contraire, nous croyons que les lésions anatomiques dégénératives si variées et multiples qu'on rencontre dans la paralysie progressive peuvent par elles-mêmes expliquer les variations de durée de la période latente de réaction.

M. Ferrari observe que l'atrophie de la région frontale du cerveau est peut-être la lésion macro et microscopique la plus fréquente dans la paralysie progressive. Mais on ne doit pas entendre cela d'une manière trop absolue, parce qu'on connaît très bien la variété et la multiplicité des lésions dégénératives qui affectent tout le système nerveux, sans excepter les nerfs périphériques, dans le cours de cette maladie mentale.

QUATRIÈME GROUPE

Obs. XX. — Joseph Guast... Diagnostic : *manie périodique.* A présent il est calme.

1re expérience (12 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 78,75 mill. de sec.

2e expérience (12 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 75,62 mill. de sec.

Moyenne générale : 77,18 mill. de sec.

Obs. XXI. — Aaron di Ben. Diagnostic : *manie.* A présent il est passablement excité.

1re expérience (12 février 1900). Moyenne de quatorze déterminations : 67,50 mill. de sec.

2e expérience (12 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 65,62 mill. de sec.

Moyenne générale : 66,56 mill. de sec.

Obs. XXII. — Joséphine Imov... Diagnostic : *manie avec hallucinations transitoires.* A présent elle est passablement excitée.

1re expérience (15 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 65,62 mill. de sec.

2e expérience (15 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 66,87 mill. de sec.

Moyenne générale : 66,29 mill. de sec.

Obs. XXIII. — Annunziata Col... Diagnostic : *mélancolie.*

1re expérience (12 février 1900). Moyenne de douze-déterminations : 79,16 mill. de sec.

2e expérience (13 février 1900). Moyenne de cinq déterminations : 80,00 mill. de sec.

Moyenne générale : 79,59 mill. de sec.

Obs. XXIV. — Elvire Vers... Diagnostic : *mélancolie simple.*

1re expérience (14 février 1900). Moyenne de onze déterminations : 75,45 mill. de sec.

2e expérience (14 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 75,00 mill. de sec.

Moyenne générale : 75,22 mill. de sec.

Obs. XXV. — Antoinette Maz... Diagnostic : *mélancolie avec délire.*

1re expérience (14 février 1900). Moyenne de dix-neuf déterminations : 82,89 mill. de sec.

2e expérience (15 février 1900). Moyenne de dix déterminations : 80,00 mill. de sec.

Moyenne générale : 81,44 mill. de sec.

Obs. XXVI. — Eugène de Rob... Diagnostic : *mélancolie.*

1re expérience (1er février 1900). Moyenne de six déterminations : 65,00 mill. de sec.

2e expérience (1er février 1900). Moyenne de dix déterminations : 67,50 mill. de sec.

Moyenne générale : 66,25 mill. de sec.

Obs. XXVII. — Cosme Arut... Diagnostic : *mélancolie avec étonnement.*

1re expérience (1er février 1900). Moyenne de quinze déterminations : 68,86 mill. de sec.

2e expérience (1er février 1900). Moyenne de douze déterminations : 63,50 mill. de sec.

Moyenne générale : 66,18 mill. de sec.

Obs. XXVIII. — Joseph Sac... Diagnostic : *confusion mentale* (avec hémianesthésie et hémiparésie à gauche).

1re expérience (1er février 1900). Moyenne de huit déterminations (bras droit) : 68,00 mill. de sec.

2e expérience (1er février 1900). Moyenne de trois déterminations (bras droit) : 72,33 mill. de sec.

3e expérience (9 février 1900). Moyenne de sept déterminations (bras droit), faites 4-5 heures après un accès de convulsions hystériques : 77,14 mill. de sec. L'hémianesthésie et l'hémiparésie, après le traitement électrique, sont améliorées.

4e expérience (9 février 1900). Moyenne de six déterminations (bras gauche) : 75,83 mill. de sec.

5e expérience (14 février 1900). Le malade n'a plus souffert d'accès convulsifs. L'hémianesthésie et l'hémiparésie vont toujours mieux. Moyenne de neuf déterminations (bras droit) : 75,55 mill. de sec.

6e expérience (14 février 1900). Moyenne de onze déterminations (bras gauche) : 78,18 mill. de sec.

Moyenne générale pour le bras droit à l'époque de l'hémianesthésie et de l'hémiparésie : 70,16 mill. de sec.

Moyenne générale pour le bras droit après que le malade fut presque complètement guéri de l'hémianesthésie, etc. : 76,34 mill. de sec.

Moyenne générale pour le bras gauche : 77,00 mill. de sec.

Différence pour le bras droit : 6,18 mill. de sec.

Obs. XXIX. — Raphaël Ber... Diagnostic : *confusion mentale.*

1re expérience (3 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 69,42 mill. de sec.

2e expérience (3 février 1900). Moyenne de six déterminations : 68,66 mill. de sec.

Moyenne générale : 69,04 mill. de sec.

Obs. XXX. — Rodolphe Mar... Diagnostic : *phrénose hallucinatoire (alcoolique).*

1re expérience (7 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 77,85 mill. de sec.

2e expérience (7 février 1900). Moyenne de onze déterminations : 71,81 mill. de sec.

Moyenne générale : 74,83 mill. de sec.

Obs. XXXI. — Vincent Barb... Diagnostic : *phrénose sensorielle* (*alcoolique*).

1re expérience (7 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 68,75 mill. de sec.

2e expérience (7 février 1900). Moyenne de seize déterminations : 68,75 mill. de sec.

Moyenne générale : 66,75 mill. de sec.

Obs. XXXII. — Charles Sas... Diagnostic : *délire sensoriel.*

1re expérience (14 février 1900). Moyenne de dix-neuf déterminations : 76,84 mill. de sec.

2e expérience (14 février 1900). Moyenne de quinze déterminations : 72,66 mill. de sec.

Moyenne générale : 74,75 mill. de sec.

Obs. XXXIII. — Jean Luc... Diagnostic : *délire sensoriel récurrent.*

1re expérience (12 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 76,25 mill. de sec.

2e expérience (12 février 1900). Moyenne de seize déterminations : 72,50 mill. de sec.

Moyenne générale : 74,37 mill. de sec.

Obs. XXXIV. — Adélaïde Mar... Diagnostic : *délire sensoriel* (*chez un sujet hystérique*).

1re expérience (18 février 1900). Moyenne de 16 déterminations : 64,06 mill. de sec.

2e expérience (18 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 67,22 mill. de sec.

Moyenne générale : 65,64 mill. de sec.

Obs. XXXV. — Marie Pagn... Diagnostic : *phrénose sensorielle* (*chez un sujet hystérique*).

1re expérience (13 février 1900). Moyenne de dix déterminations : 69,00 mill. de sec.

2e expérience (13 février 1900). Moyenne de six déterminations : 7,66 mill. de sec.

Moyenne générale : 70,33 mill. de sec.

Obs. XXXVI. — Antoine Saut... Diagnostic : *paranoia.*

1re expérience (7 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 75,00 mill. de sec.

2e expérience (7 février 1900). Moyenne de 10 déterminations : 70,00 mill. de sec.

Moyenne générale : 72,50 mill. de sec.

Obs. XXXVII. — Vincent Pint... Diagnostic : *paranoia.*

1re expérience (4 février 1900). Moyenne de six déterminations : 68,33 mill. de sec.

2e expérience (4 février 1900). Moyenne de cinq déterminations : 67,00 mill. de sec.

Moyenne générale : 67,66 mill. de sec.

Obs. XXXVIII. — Gaëtan de Ber... Diagnostic : *paranoia.*

1re expérience (8 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 77,14 mill. de sec.

2e expérience (8 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 72,85 mill. de sec.

Moyenne générale : 74,99 mill. de sec.

Moyennes du quatrième groupe.

DIAGNOSTIC	NOMS	MOYENNES
Confusion mentale. .	Sac... Avec hémianesthésie et hémiparésie. . bras droit	70,16 m. de sec.
	Sac... Sans hémianesthésie et hémiparésie. . bras droit	76,34 —
	Sac... Sans hémianesthésie et hémiparésie. . bras gauc.	77,00 —
	Ber... (Bras droit)	69,04 —
Mélancolie.	De Rob... (homme).	66,25 m. de sec.
	Arut... (homme)	66,18 —
	Col... (femme)	79,59 —
	Vers... (femme).	75,22 —
	Maz... (femme).	81,44 —
Phrénose sensorielle.	Mar... (homme).	74,00 m. de sec.
	Barb... (homme)	68,75 —
	Sas... (homme).	74,75 —
	Luc... (homme).	74,37 —
Paranoia	Saut... (homme)	72,50 m. de sec.
	Pint... (homme)	67,66 —
	De Ber... (homme)	74,99 —
Manie périodique . .	Guast... (homme).	77,18 m. de sec.
	D. Ben... (homme)	66,56 —
	Imov... (femme)	66,29 —
	Mart... (femme).	65,64 —
	Pagn... (femme)	70,33 —

Dans ce groupe nous avons mis ensemble les formes d'excitation maniaque, de mélancolie, de phrénose sensorielle, de paranoia et de confusion mentale, parce que dans toutes ces formes le temps de réaction, bien qu'il soit considérablement plus long que dans les formes précédentes, ne révèle pas de différences dignes de remarque dans les divers cas.

En général, le temps de réaction est plus bref chez les malades excités que chez les déprimés; et cela arrive surtout chez les femmes. En effet, les femmes maniaques qui ont été étudiées en état d'excitation ont donné un temps de réaction variable de 66 à 70 millièmes de seconde, tandis que les femmes mélancoliques ont donné un temps de réaction qui a varié de 75 à 80 mill. de sec.

Dans les cas de phrénose sensorielle, le temps de réaction est passablement long, et peut être comparé au temps de réaction des individus normaux qui ont concentré leur attention sur des sources lumineuses assez intenses pendant l'expérience, comme l'on verra ensuite. En effet, quelque analogie existe, selon nous, entre un halluciné qui a concentré toute son attention et son activité mentale sur une perception fausse et un individu normal qui a fixé son attention sur une sensation réelle. Dans les deux cas, l'activité mentale est absorbée par le même procès perceptif, de sorte que le *deficit* inhibitoire est presque le même.

CINQUIÈME GROUPE

OBS. XXXIX. — Louis D'Err... Diagnostic : *psychose épileptique.*

1re expérience (2 février 1900). Le malade ne présente plus de convulsions épileptiques depuis cinq jours. Moyenne de neuf déterminations : 64,55 mill. de sec.

2e expérience (2 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 62,37 mill. de sec.

3e expérience (12 février 1900), quatre heures après l'accès épileptique. Moyenne de sept déterminations : 79,28 mill. ne sec.

4e expérience (12 février 1900). Moyenne de neuf déterminations (bras droit) : 78,33 mill. de sec.

Moyenne générale (avant l'accès) : 63,46 mill. de sec.

Moyenne générale (après l'accès) : 78,80 mill. de sec.

Différence : 15,34 mill. de sec.

OBS. XL. — Émile Fas. Diagnostic : *psychose épileptique.*

1re expérience (2 février 1900). Le malade n'a pas de convulsions depuis trois jours. Moyenne de six déterminations (bras droit) : 63,66 mill. de sec.

2e expérience (2 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 59,85 mill. de sec.

3e expérience (4 février 1900), cinq heures après un accès épileptique. Moyenne de dix déterminations : 68,00 mill. de sec.

Moyenne générale (avant l'accès) : 61,75 mill. de sec. (après l'accès : 68,00 mill. de sec.

Différence : 6,25 mill. de sec.

OBS. XLI. — Vincent March... Diagnostic : *phrénose épileptique.*

1re expérience (3 février 1900). Depuis seize jours le malade ne souffre pas d'accès épileptiques. Moyenne de huit déterminations : 59,87 mill. de sec.

2e expérience (3 février 1900). Moyenne de sept déterminations : 64,85 mill. de sec.

Moyenne générale : 62,36 mill. de sec.

OBS. XLII. — Jean Ram. Diagnostic : *phrénose épileptique.*

1re expérience (3 février 1900). Depuis trois jours le malade ne présente pas d'accès épileptiques. Moyenne de treize déterminations : 59,30 mill. de sec.

2e expérience (3 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 63,00 mill. de sec.

3e expérience (9 février 1900), cinq heures après un accès épileptique. Moyenne de sept déterminations : 72,14 mill. de sec.

4e expérience (9 février 1900), cinq heures et demie après l'accès épileptique. Moyenne de dix déterminations : 72,00 mill. de sec.

5e expérience (10 février 1900), quatre heures après l'accès épileptique. Moyenne de onze déterminations : 70,45 mill. de sec.

6e expérience (10 février 1900), quatre heures et demie après l'accès. Moyenne de douze déterminations : 72,68 mill. de sec.

Moyenne générale (avant les convulsions) : 61,15 mill. de sec.

Moyenne générale (après les convulsions) : 71,66 mill. de sec.

Différence : 10,51 mill. de sec.

OBS. XLIII. — Pierre Span. Diagnostic : *phrénose épileptique.*

1re expérience (3 février 1900). Depuis trois jours il n'a pas d'accès épileptiques. Moyenne de dix déterminations : 57,10 mill. de sec.

2e expérience (3 février 1900). Moyenne de six déterminations : 58,66 mill. de sec.

Moyenne générale : 58,10 mill. de sec.

OBS. XLIV. — Joachim Fagliat... Diagnostic : *phrénose épileptique.*

1re expérience (6 février 1900), quatre heures après un fort accès épileptique. Moyenne de huit déterminations : 77,50 mill. de sec.

2[e] expérience (6 février 1900), quatre heures un quart après le même accès. Moyenne de douze déterminations : 96,66 mill. de sec.

3[e] expérience (10 février 1900). Trois jours après un accès épileptique. Moyenne de douze déterminations : 70,41 mill. de sec.

4[e] expérience (10 février 1900). Moyenne de onze déterminations : 70,90 mill. de sec.

Moyenne générale (avant l'accès) : 70,65 mill. de sec. (après l'accès) : 87,08 mill. de sec.

Différence : 16,43 mill. de sec.

Obs. XLV. — Gaëtan Sacrest... Diagnostic : *phrénose épileptique.*

1[re] expérience (4 février 1900), deux jours après un accès épileptique. Moyenne de quatorze déterminations : 71,42 mill. de sec.

2[e] expérience (4 février 1900). Moyenne de huit déterminations : 77,12 mill. de sec.

3[e] expérience (8 février 1900), six heures après l'accès. Moyenne de six déterminations : 73,33 mill. de sec.

4[e] expérience (8 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 85,55 mill. de sec.

5[e] expérience (16 février 1900). Depuis cinq jours il n'a pas d'accès épileptiques. Moyenne de quatorze déterminations : 61,42 mill. de sec.

6[e] expérience (16 février 1900). Moyenne de douze déterminations : 58,75 mill. de sec.

Moyenne générale (avant l'accès) : 67,17 mill. de sec. (après l'accès) : 79,44 mill. de sec.

Différence : 12,27

Obs. XLVI. — Louis Giust... Diagnostic : *phrénose épileptique avec stupeur.*

1[re] expérience (9 février 1900). Moyenne de neuf déterminations : 60,00 mill. de sec.

2[e] expérience (9 février 1900). Moyenne de dix déterminations : 60,00 mill. de sec.

Moyenne générale : 60,00 mill. de sec.

Obs. XLVII. — Eugène Quart.... Diagnostic : *phrénose épileptique.*

1[re] expérience (10 février 1900). Depuis cinq jours il n'a pas d'accès épileptiques. Moyenne de onze déterminations : 61,36.

2[e] expérience (10 février 1900). Moyenne de douze déterminations : 60,83 mill. de sec.

3[e] expérience (23 février 1900), six heures après l'accès. Moyenne de quinze déterminations : 80,33 mill. de sec.

4[e] expérience (23 février 1900). Moyenne de seize déterminations : 79,00 mill. de sec.

Moyenne générale (avant l'accès) : 61,09 mill. de sec. (après l'accès) : 79,66 mill. de sec.

Différence : 18,57.

Obs. XLVIII. — Louis D... (voir l'observation XXXIX). Depuis cinq jours il n'a pas d'accès de convulsions.

1re expérience (2 mars 1900). Moyenne de onze déterminations : 61,36 mill. de sec.

2e expérience (2 mars 1900). Moyenne de onze déterminations faites après que le malade avait été soumis à des exercices musculaires qui l'avaient beaucoup fatigué : 60,72 mill. de sec.

Différence en moins après le travail musculaire : 0,64 mill. de sec.

Obs. XLIX. — Car... (individu normal).

1re expérience (2 mars 1900). Moyenne de dix déterminations : 82,50 mill. de sec.

2e expérience (2 mars 1900). Moyenne de onze déterminations faites après avoir soumis l'homme à un travail musculaire intense, qui l'avait beaucoup fatigué : 82,27 mill. de sec.

Différence en moins après le travail : 0,23 mill, de sec.

Moyennes du cinquième groupe.

NOMS	MOYENNES		DIFFÉRENCE
	AVANT L'ACCÈS	APRÈS L'ACCÈS	
D'Err...	63,46	78,80	13,34 m. de sec.
Fasan...	61,75	68,80	6,25 —
March...	62,36	—	—
Ram...	61,15	61,66	10,51 —
Span...	58,00	—	—
Tagliat...	70,65	80,08	9,43 —
Sacrest...	67,17	79,44	12,27 —
Giust...	60,00	—	—
Quar...	61,09	79,66	18,57 —
	AVANT LE TRAVAIL MUSCULAIRE	APRÈS LE TRAVAIL MUSCULAIRE	
D'Err... (épileptique)	61,36	60,72	0,64 m. de sec.
Car... (normal)	82,50	82,27	0,23 —

Chez les épileptiques, il était nécessaire de prendre des tracés quelque temps après les accidents convulsifs, pendant les intervalles entre un accès et l'autre et presque immédiatement après chaque accès, afin de voir s'il y avait

des différences par rapport à la durée de la période latente de réaction.

En général, les déterminations ont été faites 3 à 5 jours après l'accès convulsif, excepté le cas XLI (Vincent M.), dans lequel les déterminations ont été faites 16 jours après l'accès épileptique. Dans le cas XLV (Gaëtan S.), les tracés, c'est-à-dire les déterminations de la période latente de réaction, ont été faits au 2e et au 5e jour après l'accès.

Les déterminations faites quelques jours avant l'accès ont donné une réduction remarquable de la période latente, qui a varié de 58 à 67 mill. de sec. On n'observe des moyennes si courtes que quelques jours après la cessation du dernier accès épileptique.

En effet, l'observation XLV démontre que les moyennes prises 2 jours après subissent ensuite une réduction notable, tandis que les moyennes prises depuis le 3e jour successif à l'accès de convulsions présentent un minimum de période latente qui ne se réduit pas davantage, même 16 jours après.

Les moyennes des déterminations faites 4, 5 ou 8 heures après les accès épileptiques, au contraire, donnent une période latente de réaction beaucoup plus longue, avec une différence en plus de 6 à 15 et même 18 mill. de sec., en se rapprochant ou devançant même les moyennes des cas normaux.

Nous croyons qu'il n'est pas facile d'interpréter justement ce fait. Est-ce qu'on peut invoquer dans ce cas la théorie qui cherche à expliquer les phénomènes d'inhibition par l'épuisement des centres nerveux?

Il était nécessaire de faire des expériences dans ce but.

Un malade qui depuis 5 jours présentait des convulsions épileptiques et un homme normal ont été soumis, après avoir donné chacun une série de tracés pour servir à la détermination moyenne de la période latente, à un travail musculaire prolongé et épuisant. Immédiatement après, on a fait des déterminations nouvelles de période latente.

Mais dans les moyennes prises de ces déterminations, il est impossible de découvrir quelque différence appréciable des moyennes antérieures au travail. Ayant eu un résultat

aussi net, nous avons cru inutile de répéter l'expérience. Maintenant, est-ce qu'on peut affirmer que l'épuisement ne peut pas tout d'abord expliquer le fait en question puisque l'épuisement consécutif au travail musculaire volontaire n'a pas causé un allongement de la période latente de réaction? Pour avoir le droit de faire une affirmation pareille il faudrait admettre une identité des deux espèces d'épuisement, ce qui n'est pas possible. Au contraire, il est très vraisemblable que les convulsions épileptiques soient accompagnées d'un épuisement très marqué des centres nerveux supérieurs, tandis que l'épuisement par travail musculaire excessif est plus une *fatigue musculaire* qu'une *fatigue nerveuse centrale*. Ou, en d'autres termes, tandis que les mouvements convulsifs qui accompagnent l'accès épileptique sont simplement les manifestations visibles de très graves conflagrations profondes qui épuisent les centres nerveux, ceux qu'on fait dans les exercices musculaires volontaires ne sont accompagnés que d'une dépense minimum d'énergie nerveuse qui ne peut influencer la période latente de réaction réflexe.

Ainsi, nos recherches sur l'influence de la fatigue musculaire sont incapables à résoudre la question, et le fait que nous avons trouvé, c'est-à-dire l'allongement de la période latente de réaction immédiatement après l'accès convulsif épileptique, reste toujours à expliquer.

Mais nous croyons que son déterminisme n'est pas à chercher dans une augmentation du pouvoir d'inhibition des centres supérieures, qui serait l'effet de l'accès épileptique; ou, en d'autres termes, qu'il n'est pas de la même espèce que celui qui est la cause de la plus longue durée de la période latente chez les individus normaux. Certes, des recherches plus nombreuses et variées doivent encore être faites dans l'espoir d'éclaircir ce point de physio-pathologie nerveuse; mais dès à présent on peut énoncer l'hypothèse que l'allongement *post-épileptique* inattendu de la période latente de réaction est dû probablement à des résistances insolites que la propagation de l'onde d'excitation rencontre dans les neurones, que l'accès convulsif a très vraisembla-

blement altérés dans leur composition chimique et leurs propriétés physiologiques de conductivité et d'excitabilité.

S'arrêter davantage sur une question si obscure, d'autre part, serait, croyons-nous, contraire à l'esprit critique positif qui doit animer toute recherche scientifique d'aujourd'hui.

SIXIÈME GROUPE

Nous avons cru utile de faire des recherches spéciales sur des individus normaux et sur des aliénés, pour voir si, l'attention du sujet étant fixée par des excitants très intenses, la durée de la période latente de réaction spinale réflexe subit quelque modification. Nous avons choisi un excitant lumineux très fort, pouvant avec celui-ci nous emparer plus longtemps de l'attention du sujet, sans le fatiguer beaucoup et sans le soumettre à des expériences désagréables. Pour nous assurer que l'attention du sujet était toujours fixée sur la source lumineuse, on faisait changer souvent la couleur et on exigeait de lui de signaler chaque changement en prononçant le nom de la couleur. Il est clair qu'un état mental pas trop déchu lui était nécessaire pour répondre aux conditions de l'expérience.

Les sujets dont nous nous sommes servis étaient deux individus normaux, deux malades affectés de paranoia, et deux autres affectés de confusion mentale.

Nous avons trouvé toujours une diminution remarquable de la période latente de réaction, avec une différence en moins, par rapport aux cas ordinaires, de 6 à 12 millièmes de seconde.

Est-il possible de considérer une région corticale provoquée à fonctionner très vivement et pour un temps très long, et d'une manière exclusive par rapport au reste du cerveau, comme une région physiologiquement soustraite à l'activité générale de l'encéphale, et comparer par suite ces individus, dont la sphère visuelle était si vivement excitée, aux chiens que, dans nos recherches antérieures, nous avions privés de la zone corticale du pôle occipital et qui mon-

traient aussi une notable réduction de la période latente de réaction ?

Digne de considération est le fait que chez les individus normaux, à conditions égales, la diminution a été trouvée plus marquée que chez les aliénés.

Voici les observations sur lesquelles sont basés les résultats que nous avons ci-dessus rapportés.

Observation L. — Joseph S... Diagnostic : *confusion mentale.*

Expérience (23 février 1900). Moyenne de onze déterminations faites pendant que l'attention du malade était fixée de la façon que nous avons dit avant : 65,90 mill. de sec.

Moyenne des déterminations précédentes ordinaires : 77,00 mill. de sec.

Différence : 11,10 mill. de sec.

Obs. LI. — Raphaël B... Diagnostic : *confusion mentale.*

Expérience (23 février 1900). Moyenne de seize déterminations pendant que l'attention du malade était fixée : 60,00 mill. de sec.

Moyenne des déterminations précédentes ordinaires : 69,04 mill. de sec.

Différence : 9,04 mill. de sec.

Obs. LII. — Vincent P... Diagnostic : *paranoia.*

Expérience (24 février 1900). Moyenne de dix déterminations à attention fixée : 60,70 mill. de sec.

Moyenne des déterminations précédentes ordinaires : 67,66 mill. de sec.

Différence : 6,96 mill. de sec.

Obs. LIII. — Gaëtan D... Diagnostic : *paranoia.*

Expérience (26 février 1900). Moyenne de dix-sept déterminations faites pendant que l'attention du malade était fixée sur la source lumineuse : 63,43 mill. de sec.

Moyenne des déterminations antérieures ordinaires : 74,99 mill. de sec.

Différence : 11,52 mill. de sec.

Obs. LIV. — Michel C..., gardien de la Clinique. Normal.

Expérience (22 février 1900). Moyenne de douze déterminations faites à attention fixée : 72,30 mill. de sec.

Moyenne antérieure normale : 83,16 mill. de sec.

Différence : 11,16 mill. de sec.

Obs. LV. — Fic. D..., infirmier. Normal.

Expérience (22 février 1900). Moyenne de onze déterminations faites à attention fixée : 73,63 mill. de sec.

Moyenne des déterminations normales : 86,38 mill. de sec.
Différence : 12,75 mill. de sec.

Moyennes du sixième groupe

NOMS	MOYENNES		DIFFÉRENCE
	NORMALES	A ATTENTION FIXÉE	
Sac... (conf. mentale). . .	77,00	65,90	11,10 m. de sec.
Berx... (conf. mentale) . .	69,04	60,00	9,04 —
Pin... (paranoia)..	67,66	60,70	6,96 —
De Berr... (paranoia).. . .	74,99	63,43	11,52 —
Car... (normal)	83,46	72,30	11,16 —
Pic... (normal).	86,38	73,63	12,75 —

De tout ce qui précède deux idées générales ressortent, concernant la doctrine de l'inhibition.

On peut admettre qu'il y a un tonus inhibitoire que constamment les centres nerveux supérieurs exercent sur la moelle épinière, où les réflexes sont pour cela retardés dans la durée de leur accomplissement. Cette onde nerveuse inhibitoire s'affaiblit graduellement en descendant de l'écorce cérébrale aux différents segments de la moelle épinière. Cette hypothèse a été rendue très vraisemblable par mes recherches antérieures et par celles de M. Fano sur les animaux. On peut encore admettre qu'il y a une relation très étroite entre le degré évolutif du cerveau et son pouvoir d'inhibition, et aussi entre celui-ci et la dignité fonctionnelle des diverses régions corticales. En effet, la période latente de réaction du membre antérieur chez les animaux est plus longue que celle du membre postérieur ; et si, d'une part, les destructions corticales réduisent le temps de réaction, plus dans le membre antérieur que dans le postérieur, et plus ou moins suivant la région détruite, le maximum de réduction correspondant à la destruction des lobes frontaux, le minimum à la destruction de la sphère motrice ; d'autre part, l'excitation électrique de l'écorce cérébrale produit un allongement de la période latente de réaction.

En second lieu, il est possible d'admettre aussi, d'après

M. Bianchi, que l'excès de fonction d'une sphère corticale produit nécessairement l'inhibition des autres. C'est une inhibition transitoire, qui doit représenter la résultante des fonctionnements simultanés des divers centres cérébraux. Nous avons vu qu'en excitant d'une manière exagérée la fonction de la sphère visuelle de certains individus malades ou normaux, on trouve une réduction remarquable de la période latente de réaction spinale.

Dans notre travail précédent nous avons dit : « De notre exposé, il s'ensuit nécessairement qu'à côté d'une localisation des fonctions psycho-sensorielles et psycho-motrices, on peut admettre aussi une localisation des fonctions d'inhibition. Ces fonctions acquièrent en outre un caractère de psychicité encore plus marqué, puisqu'on les trouve plus développées là où généralement on localise les fonctions plus élevées de l'intelligence, c'est-à-dire dans les lobes frontaux. Par ces nouvelles recherches, faites sur des aliénés, nous avons démontré que plus la déchéance mentale est marquée, plus réduits sont les pouvoirs d'arrêt. L'accord entre les résultats expérimentaux sur les animaux et sur les hommes est donc, nous semble-t-il, parfait.

Il nous reste à dire quelques mots sur une contradiction évidente entre l'opinion exprimée par M. van Gehuchten et par M. Lugaro (12), qui attribuent au faisceau pyramidal la conduction des actions d'arrêt provenant de la zone rolandique (cette opinion est aussi partagée par Gowers), et c'est ce que nous avons dit dans ce travail. Nos résultats expérimentaux nous obligent à croire que la zone corticale motrice et le faisceau pyramidal ne sont pas en cause dans la production et la transmission des actions d'arrêt, ou, au moins, pas d'une manière prépondérante. En effet, aussi bien chez les animaux auxquels nous avons détruit la zone motrice que chez les malades affectés de paralysie spasmodique infantile on n'observe de différence appréciable entre la durée de la période latente du membre droit et celle du membre gauche, même si dans le bras parétique on trouve des réflexes exagérés et dans l'autre des réflexes normaux.

En outre, nous avons constaté que, même chez les ani-

maux mutilés des deux côtés (destruction des deux zones rolandiques), la période latente de réaction n'est que très peu raccourcie par rapport à la période normale.

Nous croyons donc pouvoir en conclure que la zone rolandique non seulement n'est pas la source des actions d'arrêt, mais qu'elle n'est pas non plus une station de passage d'ondes inhibitoires, qui, selon nous, proviennent principalement des pôles frontal et occipital du cerveau, et passent par des faisceaux autres que le pyramidal. On peut supposer qu'elles se propagent par la voie cortico-ponto-cérébello-spinale, qui, au contraire, suivant van Gehuchten et Lugaro, serait destinée à la conduction d'ondes d'excitation. Mais cette hypothèse, pour vraisemblable qu'elle soit, exige des recherches spéciales que nous espérons pouvoir faire sitôt qu'il nous sera possible.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

D'après les résultats de nos expériences, on peut énoncer les conclusions suivantes :

1° La période latente de réaction réflexe du bras est considérablement réduite chez tous les aliénés. En effet, tandis que chez les individus normaux la période de réaction est de 83 à 86 mill. de sec., elle diminue dans les diverses formes morbides en proportion de la déchéance mentale du sujet.

Le minimum de durée a été trouvé chez des microcéphales typiques, chez lesquels elle est presque égale à la période de réaction des singes;

2° Les paralytiques présentent, en général, une période de réaction très brève, mais variable chez les divers sujets, peut-être suivant les localisations morbides;

3° Chez les épileptiques, qui présentent aussi une période de réaction très brève, la durée de cette période augmente considérablement quatre à huit heures après l'accès convulsif;

4° En général, les formes morbides accompagnées d'excitation présentent une réduction de la période latente de

réaction plus marquée que les formes accompagnées de dépression mentale, et particulièrement chez les femmes;

5° On peut expérimentalement réduire la durée de la période latente de réaction, soit chez des aliénés ou chez des hommes normaux, en provoquant d'une manière exclusive et intense le fonctionnement d'une région corticale spéciale, c'est-à-dire en fixant l'attention du sujet sur des stimulus donnés. Cette réduction est beaucoup plus marquée chez les hommes normaux que chez les aliénés;

6° En général, en considérant l'inhibition cérébrale comme l'exposant du développement mental de l'homme, on peut affirmer que les pouvoirs d'arrêt sont d'autant plus affaiblis que la période latente de réaction spinale est plus raccourcie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brown-Séquard (*Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*. Article *Inhibition*.
2. Lourie. I fatti e le teorie dell'inibizione (*Riv. di Filosofia scientif.*, vol. VII, p. 88).
3. Wundt. *Psychologie physiologique* (trad. française, p. 258 et 304).
4. S. T. Meltzer. Inhibition (*The New-York medic. Journal*, 12, 20, 27 mai 1899).
5. G. Fano. Contributo alla localizzazione corticale dei poteri inibitori. (*Rendic. Acc. Lincei*, vol. IV, 1896).
6. Gonzales. Lo Studio dell' inibizione (*New-York medic. Journ.*, févr. 1900).
7. L. Bianchi. Le Andature. Studio semiotico per le malattie nervose e mentali (*Giorn. Intern. di Scienze med.*, ann. VII, p. 85).
8. W. James. *Principii di Psicologia* (trad. italienne, vol. 1, p. 58 et suiv.).
9. G. Libertini. Sulla localizzazione dei poteri inibitori nella corteccia cerebrale (*Archiv. per le Sc. Med.*, vol. XXIX, n° 17).
10. R. Oddi. *L'inibizione dal punto de vista fisio-patologico, psicologico e sociale*. Milano, 1897.
11. C. Colucci. L'Ergografo nelle ricerche di psicofisiologia (*Ann. d. Névro.*, ann. XVII, fasc. IV).
12. E. Lugaro. Sui rapporti fra il tono muscolare, le contratture e lo stato dei riflessi (*Riv. di patol. nerv. e mentale*, vol. III, p. 481, 1898).

RECUEIL DE FAITS

SUR LA PRÉSENCE DE MICROBES STRICTEMENT ANAÉROBIES DANS UN KYSTE HYDATIQUE SUPPURÉ DU FOIE

PAR MM.

J. HALLÉ et **C. BACALOGLU**

Chef de clinique à l'hôpital des Enfants-Malades.

Interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

Les observations de kyste hydatique suppuré avec contrôle bactériologique sont encore peu nombreuses.

Dans quelques cas, malgré les examens bactériologiques pratiqués sur lamelles et les ensemencements sur divers milieux, il a été impossible de déceler dans ce pus la présence d'aucun micro-organisme.

C'est ainsi que Chauffard et Widal[1] insistent sur l'état amicrobien de certaines de ces suppurations; cette absence d'organismes pathogènes paraît être confirmée par la clinique, qui montre que dans certains cas le pus d'un kyste hydatique suppuré, ouvert spontanément ou chirurgicalement dans le péritoine et la plèvre (Tuffier), n'a donné lieu à aucune complication septique.

A côté de ces faits négatifs on trouve plusieurs observations où il fut possible de déceler dans le liquide purulent la présence de micro-organismes.

Vaquez[2], Klemperer[3], ont trouvé le streptocoque pyogène. Quénu cite un cas où le pus contenait le *Bacterium coli commune*. Galliard[4]

1. Chauffard et Widal, *Soc. méd. des Hôp.*, 17 avril 1891.
2. Vaquez, *Bull. soc. An.*, 1888.
3. Klemperer, cité par Gilbert et Surmont, *in Traité de Médecine* de Brouardel et Gilbert.
4. Galliard, *Soc. méd. des Hôp.*, 19 avril 1893.

a pu isoler le pneumocoque de Talamon-Frænkel, Letulle [1], le staphylocoque doré.

Dans quelques cas, le pus fut trouvé polymicrobien, et Moré [2], dans un kyste hydatique suppuré, à la suite d'une fièvre typhoïde, ne constatait pas moins de cinq espèces microbiennes dont deux furent identifiées au *Staphylococcus aureus* et au *Staphylococcus cereus*.

L'absence de micro-organismes dans le pus des suppurations hépatiques n'exclut pas l'origine microbienne de ces suppurations; et sans comparer les kystes hydatiques suppurés du foie aux abcès du foie et sans entrer dans les discussions élevées à propos de la stérilité des grands abcès du foie, on peut supposer que les organismes qui ont amené la suppuration des kystes hydatiques ont succombé rapidement, ce qui explique l'état amicrobien du pus. La présence de poisons spéciaux dans le liquide hydatique a été démontrée par la clinique et l'expérimentation (Chauffard et Widal, Boinet [3]); ces toxines amèneraient la mort des germes de la suppuration du kyste.

Mais il n'est pas impossible que les conditions dans lesquelles le pus a été examiné n'ait pas permis de constater l'existence d'organismes parfaitement vivants, mais ne pouvant être décelés sur les milieux de culture employés.

Ayant eu l'occasion d'observer à l'hôpital des Enfants-Malades un cas de kyste hydatique suppuré à pus fétide, nous avons pu constater dans ce pus, à côté du streptocoque pyogène qui se trouvait en petite quantité, la présence d'organismes exclusivement anaérobies prédominants; aussi croyons-nous utile de rapporter ce fait, qui porte avec lui une notion nouvelle dans l'étude de la suppuration des kystes hydatiques à pus fétide.

Observation. — *Observation clinique.* Le 6 mars 1900, entre à l'hôpital des Enfants-Malades le nommé Charles B..., âgé de 11 ans. Cet enfant reçu d'urgence est dans un état grave et le médecin qui l'adresse l'envoie avec le diagnostic de péritonite aiguë localisée à la région hépatique.

A l'examen on constate que le malade présente tous les symptômes d'une suppuration récente dans la cavité abdominale : facies grippé, pouls rapide, langue sèche, ventre tendu et douloureux. L'examen local fait constater du météorisme généralisé; à la région hépatique et à l'épigastre il existe une voussure appréciable à la vue. La palpation montre au niveau de cette région l'existence d'une tumeur rénitente, du volume d'une tête de fœtus, non mobile, douloureuse, occupant l'hypochondre droit et l'épigastre, et dont la matité se continue avec la matité hépatique.

1. Letulle, *Soc. méd. des Hôp.*, 17 avril 1891.
2. Moré, *Il Morgagni*, nov. 1891.
3. Boinet, *Soc. de Biologie*, 1897.

La fosse iliaque est libre; la peau de l'abdomen n'est pas enflammée, et à son niveau il n'existe ni œdème, ni circulation veineuse supplémentaire.

L'examen des autres organes est négatif.

Les parents racontent que l'enfant a habituellement une bonne santé; à part une grippe et une angine récente, il n'a pas eu d'autres maladies. Il y a un mois, l'enfant s'est plaint de fortes coliques et a eu plusieurs fois des vomissements alimentaires. Ces accidents se sont renouvelés quinze jours après, et aux vomissements et aux coliques se sont ajoutés des frissons et de la fièvre. L'enfant a dû garder le lit, et le médecin consulté a découvert la tumeur de la région hépatique, méconnue par les parents et le petit malade.

Malgré l'absence des symptômes habituels pouvant confirmer l'idée d'un kyste hydatique suppuré du foie, ce diagnostic paraît probable, et en présence de l'état grave de l'enfant, le chirurgien de garde est appelé et le Dr Rieffel décide l'intervention d'urgence.

On pratique, sous le chloroforme, une incision portant sur la partie la plus saillante de la tumeur, et on tombe sur la face convexe du foie, soulevée par une tuméfaction considérable. A ce niveau la capsule du foie montre une vascularisation anormale. Après protection du péritoine, l'incision du parenchyme hépatique fait pénétrer aisément dans une vaste poche suppurée d'où s'échappe un pus horriblement fétide, séro-purulent, contenant des hydatides, les unes encore fermées, d'autres ouvertes, beaucoup réduites à leur poche dont les parois ont subi des altérations variables; quelques-unes forment des membranes de coloration jaune verdâtre. Après évacuation du pus et lavage, la membrane germinative est enlevée et la poche marsupialisée.

Les suites de l'opération sont excellentes ; la fièvre tombe dès le lendemain. Un mois et demi après, l'état général est aussi satisfaisant que possible. Le petit malade, qui avait été soigné dans le service de M. le professeur Lannelongue, où nous avons pu suivre les progrès de sa guérison grâce à l'obligeance de M. le Dr Villemin, est actuellement complètement guéri de la fistule biliaire qui a suivi l'intervention, et sorti de l'hôpital.

Examen bactériologique. — Le pus examiné et ensemencé a été recueilli au moment de l'opération dans une pipette stérile.

Examen sur lamelles. — L'examen direct et la coloration simple montrent que ce pus renferme relativement peu de leucocytes et, au contraire, une flore microbienne excessivement abondante. Les organismes observés sont, par ordre de fréquence :

a) *Des cocci* très petits, prenant mal la couleur, ne formant pas de chaînette.

b) *Des bacilles* de longueur variable, la plupart très allongés, flexueux, à bouts un peu carrés, ne paraissant pas contenir de spores et ne paraissant pas doués de mouvements propres.

c) *Des chaînettes de streptocoques* très faciles à distinguer dans le pus des cocci précédemment décrits. Les chaînettes sont en beaucoup moins grande abondance que les deux autres espèces.

La méthode de Gram décolore les cocci et les bacilles et laisse colorées les chaînettes de streptocoques.

Cultures en milieu aérobie (ensemencement sur plusieurs tubes d'agar inclinés, en dilutions successives). Ces cultures montrent seulement quelques très rares colonies (7 à 8 dans le premier tube d'ensemencement) d'un organisme que l'on identifie dans la suite au *Bacterium coli commune*, et des colonies d'un streptocoque. Ce streptocoque, isolé à l'état de pureté et inoculé à l'oreille d'un lapin, à la dose de quelques gouttes de bouillon de culture de 24 heures, n'a amené qu'une rougeur passagère (abaissement de l'oreille, et pas d'abcès ultérieur).

Culture en milieu anaérobie. — Les ensemencements sont faits en dilutions successives sur 12 tubes profonds d'agar sucré, suivant la méthode de Liborius.

De l'examen des tubes, on peut d'emblée conclure que les microbes anaérobies représentent la presque totalité des colonies, à ce point que les derniers tubes d'ensemencement ne renferment plus aucune colonie dans la zone d'aération.

Les examens et les réensemencements permettent d'isoler deux espèces exclusivement anaérobies, le coccus et le bacille constatés à l'examen direct du pus sur lamelles.

Voici les caractères de ces organismes :

1° *Staphylococcus parvulus.* — Le coccus est un organisme très petit, plus petit que le staphylocoque doré, formant des amas ou disposé en diplocoques, mais sans affecter la disposition d'accolement du gonocoque. Il se colore facilement, mais jamais avec une grande intensité; il reste décoloré après la méthode de Gram.

Il pousse abondament à 37°, mais se développe déjà à 23°, plus lentement. En gélatine, il pousse sans amener la liquéfaction ; sur la gélose sucrée, en profondeur, il donne des colonies jaunâtres à limites nettes, qui s'arrêtent à environ 2 centimètres de la surface. Il donne constamment des gaz qui fragmentent la gélose, mais sans amener une dislocation complète du tube.

Inoculé sous la peau d'un cobaye, il a amené après plusieurs jours la formation d'un abcès.

Nous n'avons pas obtenu de culture sur aucun milieu en présence de l'air; cet organisme est donc un microbe exclusivement anaérobie.

Tous les caractères morphologiques, de culture et biologiques permettent d'identifier cet organisme à un coccus exclusivement anaérobie, décrit par Veillon et Zuber[1] sous le nom de *Staphylococcus parvulus*.

1. VEILLON et ZUBER, Recherches sur quelques microbes strictement anaérobies et leur rôle en pathologie (*Arch. de Méd. expérim. et d'Anat. path.*, juillet 1898).

2° *Bacillus fragilis.* — Ce bacille, qui n'est pas doué de mouvements propres, présente dans le pus des formes très longues que l'on retrouve beaucoup plus rarement dans les cultures. Il se décolore complètement par la méthode de Gram ; il ne pousse que dans les milieux privés d'air. Les cultures ne dégagent pas de gaz capables de fragmenter la gélose. Il pousse lentement dans la profondeur des tubes, et il meurt s'il n'est pas réensemencé au moins tous les huit jours.

Sa fragilité nous a empêché de rechercher tous ses caractères de culture et d'inoculation, mais l'ensemble de sa morphologie permet de l'identifier avec un organisme strictement anaérobie décrit par Veillon et Zuber sous le nom de *Bacillus fragilis.*

En résumé, le pus fétide de ce kyste hydatique suppuré du foie contient en grande abondance des microbes exclusivement anaérobies (le *Staphylococcus parvulus* et le *Bacillus fragilis* de Veillon et Zuber), et deux organismes aérobies (et anaérobies facultatifs) : le streptocoque pyogène en proportion minime et le bactérium coli dont il existe à peine quelques échantillons.

Réflexions. — L'étude de ce cas nous montre l'importance qu'il y a de rechercher toujours dans le pus la présence des organismes exclusivement anaérobies. En effet, si l'on s'était contenté dans ce cas des examens directs et des cultures en milieux aérés, on aurait été amené à attribuer aux seuls Bactérium coli et Streptocoque la suppuration de ce kyste hydatique ; ou bien en comparant le résultat des examens sur lamelles et des cultures, on aurait pu supposer que la plus grande partie des germes constatés sur lamelles avait succombé.

Les ensemencements en milieux privés d'air montrent au contraire que tous les organismes étaient vivants, mais que la plupart d'entre eux étaient des germes strictement anaérobies pathogènes.

A propos de ce cas, il y a lieu de rappeler à nouveau la présence constante des germes exclusivement anaérobies dans les suppurations fétides.

Enfin nous ferons observer que les deux espèces isolées, *Staphylococcus parvulus* et *Bacillus fragilis*, se retrouvent fréquemment dans les suppurations fétides d'origine intestinale (appendicite) [1], et dans d'autres suppurations à caractères gangreneux (pleurésie putride [2], gangrène pulmonaire [3], mastoïdite [4], etc.).

1. Veillon et Zuber, *Loco citato.*
2. Rendu et Rist, *Société méd. des Hôpitaux*, 1898.
3. Guillemot, Recherches cliniques et bactériologiques sur la gangrène pulmonaire (*Thèse* Paris, 1899).
4. Rist, Études bactériologiques sur les infections d'origine otique (*Thèse* Paris, 1898).

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Le rachitisme, par le Dr **Louis Spillmann** (*Thèse* de doctorat de Nancy), 1 vol. in-8, avec atlas. — Paris, Carré et Naud, 1900.

Le rachitisme est une maladie générale qui atteint tout l'organisme. Les altérations osseuses n'en sont que les manifestations les plus apparentes, mais elles sont, à vrai dire, les seules qui nous permettent de caractériser la maladie, car la cause intime de celle-ci nous échappe et sa pathogénie est encore bien hypothétique.

Pour éclaircir cette pathogénie, il est tout indiqué de faire appel à l'expérimentation, d'autant plus que le rachitisme existe chez les animaux, et que ce rachitisme animal, développé spontanément, peut fournir un élément très précieux de comparaison avec les altérations que pourrait provoquer l'expérimentation.

L'auteur s'est attaché à poursuivre dans des conditions variées la recherche du rachitisme expérimental. Les troubles digestifs provoqués par l'alimentation vicieuse et le sevrage prématuré, le froid humide, l'obscurité, le manque d'air et de lumière ont produit chez les animaux des arrêts de développement et de la cachexie, mais sans altérations rachitiques. Il en a été de même des injections d'acide lactique.

On a émis l'hypothèse que le rachitisme était dû à une infection. Mais les recherches de l'auteur lui ont montré que les microbes rencontrés parfois dans les os rachitiques sont les mêmes que ceux trouvés dans les os non rachitiques. L'inoculation de ces microbes retirés d'os rachitiques n'a provoqué aucune lésion osseuse, pas plus d'ailleurs que l'inoculation de tissu osseux rachitique.

La théorie toxique a les préférences de l'auteur ; selon lui, il s'agirait d'une intoxication spécifique ayant son point de départ dans le tube digestif. En injectant des extraits de matières fécales à 21 animaux, il a observé une fois des lésions osseuses analogues à celles du rachitisme, et dans cette expérience, les matières fécales provenaient d'un sujet rachitique.

Outre cette contribution personnelle à l'étude expérimentale du rachitisme, importante par le nombre des expériences et des documents figurés (planches, photographies et dessins histologiques) réunis dans cet ouvrage, le lecteur trouvera dans ce travail un tableau général de l'histoire de la maladie et une bibliographie soignée.

Leçons sur les maladies du sang, par **G. Hayem**, recueillies par **MM. E. Parmentier** et **R. Bensaude.** 1 vol. in-8 avec 4 pl. en couleurs. — Paris, Masson et Cie, 1900.

Le professeur Hayem a réuni dans ce volume une série de leçons qui se rapportent à l'un de ses sujets d'étude préférés, la pathologie du sang.

On sait que dans ces dernières années, à la suite des remarquables recherches d'Ehrlich, l'hématologie s'est enrichie de données nouvelles sur les globules blancs. Plusieurs leçons sont consacrées à l'exposé technique des procédés d'examen propres à les mettre en évidence.

La chlorose et les diverses variétés d'anémies symptomatiques sont les affections auxquelles sont consacrés ensuite les principaux développements. Signalons aussi les intéressantes leçons relatives au purpura hémorrhagique et au phénomène de l'absence de rétractilité du caillot, étudié par MM. Hayem et Bensaude, à l'ictère infectieux chronique splénomégalique, à la maladie décrite par MM. Launois et Bensaude sous le nom d'adéno-lipomatose, à la méthémoglobinhémie.

Outre son caractère d'actualité, cet ouvrage offre encore un intérêt particulier en raison de la compétence de l'auteur et de ses collaborateurs, ainsi que de l'abondance des recherches personnelles consignées dans ces leçons.

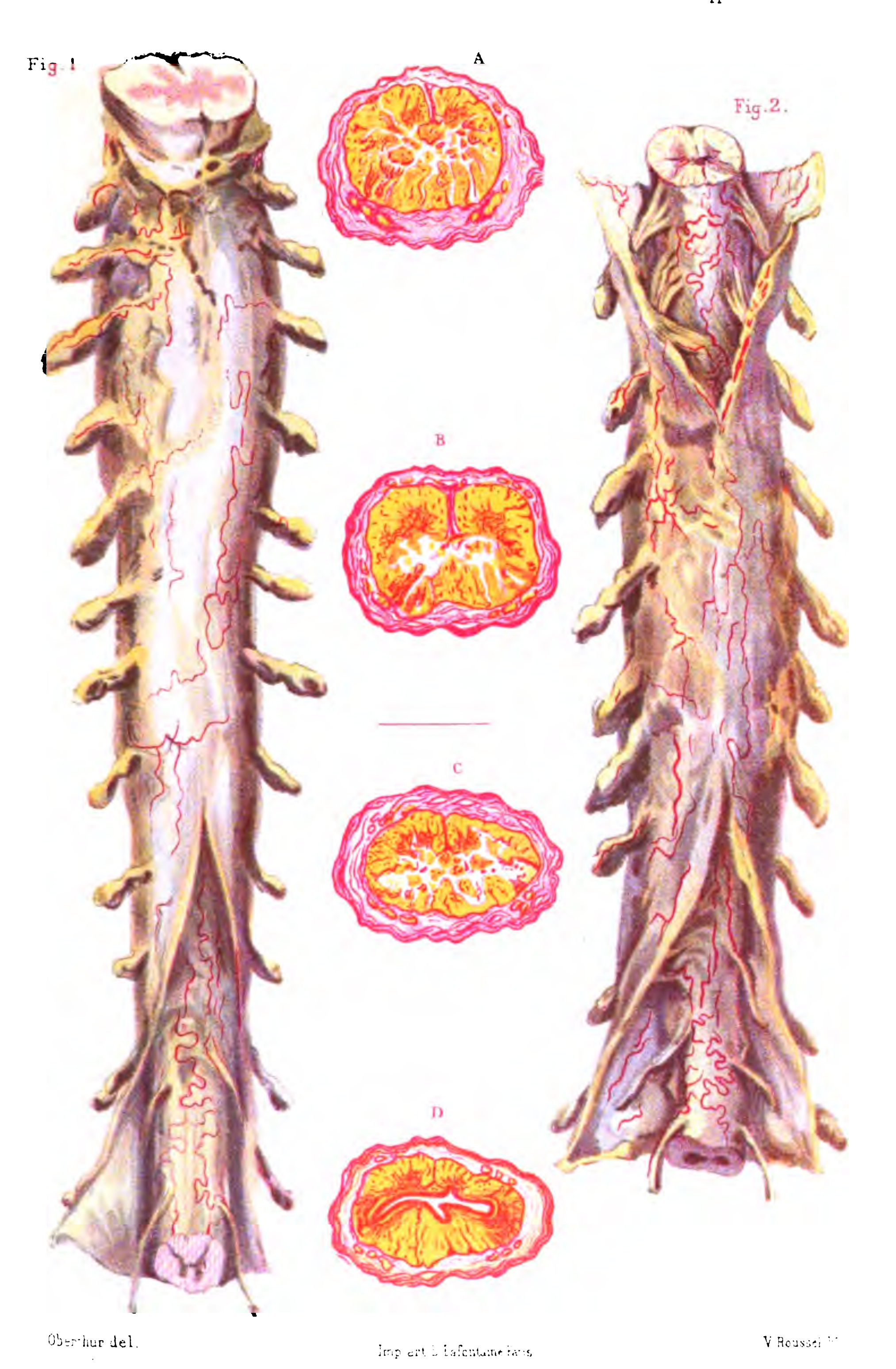
Le Gérant : Pierre Auger.

Fig. 1

Fig. 2.

Oberthur del. Imp. L. Lafontaine Paris. V. Roussel lith.

Masson & Cie, éditeurs Paris

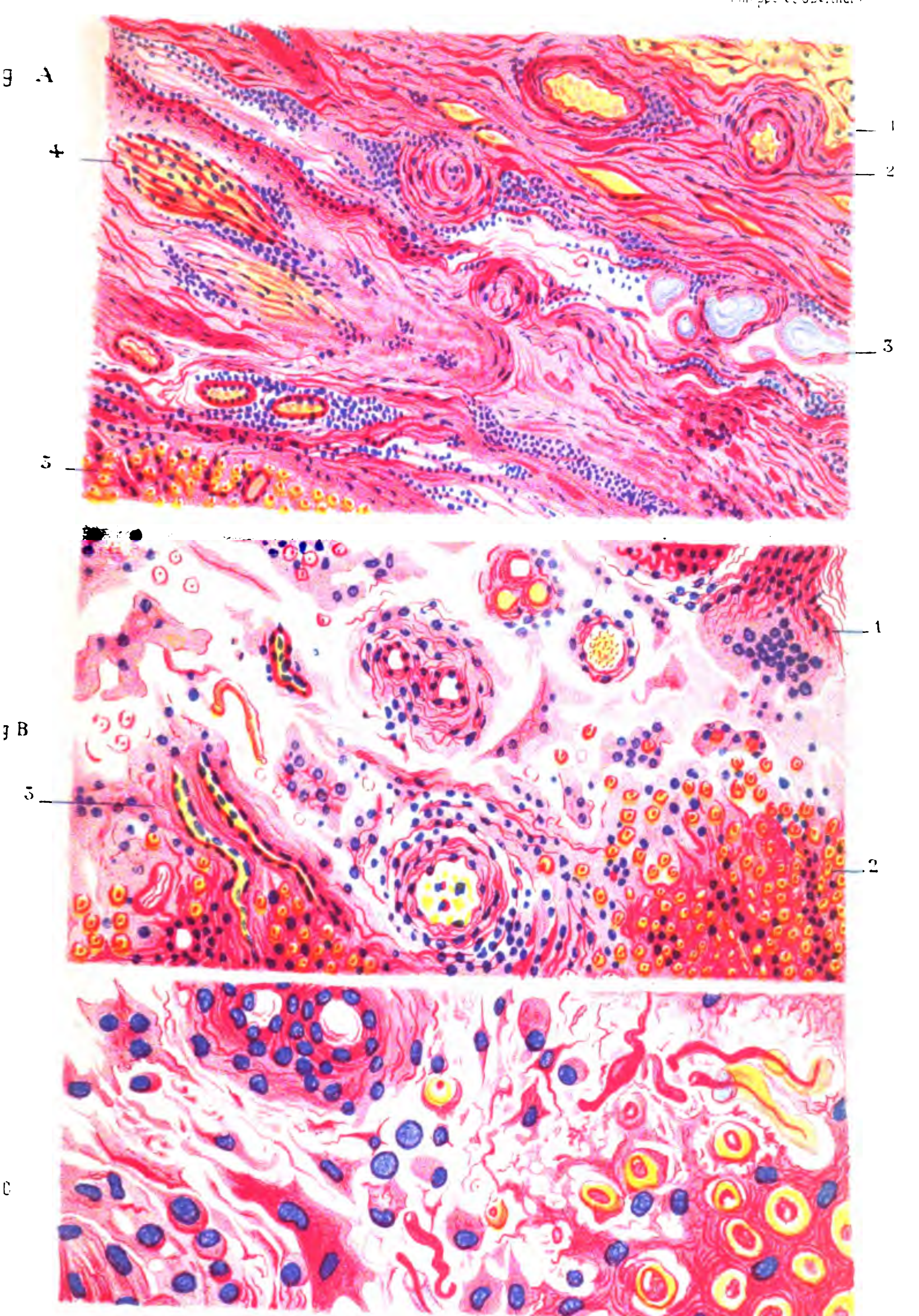


Oberthur del.

Imp. art. L. Lafontaine Paris

V. Roussel

Masson & Cie éditeurs Paris.



Oberthur del
Imp. art. L. Lafontaine Paris
V. Roussel lith.
Masson & Cie, éditeurs, Paris.

12e Année. Novembre 1900. N° 6.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

L'AGGLUTINATION DU BACILLE DE KOCH PAR LES ÉPANCHEMENTS TUBERCULEUX

(SÉRO-DIAGNOSTIC)

PAR

M. Paul COURMONT

Le principe et les premiers résultats du séro-diagnostic des épanchements des séreuses au moyen de l'agglutination du microbe infectant par la sérosité pathologique elle-même ont été établis par nous en 1898 dans diverses publications.

M. le professeur Arloing avait démontré la possibilité d'agglutiner avec le sang des tuberculeux les cultures liquides homogènes de bacille de Koch, par lui obtenues au moyen d'une technique spéciale, et publié au Congrès de Montpellier sa première statistique sur le séro-diagnostic de la tuberculose humaine[1]. C'est alors que nous eûmes l'idée de rechercher le pouvoir agglutinant des sérosités pathologiques tuberculeuses elles-mêmes et nous avons poursuivi nos expériences d'après sa méthode et sous sa direction[2]. D'ail-

1. S. Arloing. Sur l'obtention de cultures homogènes du bacille de la tuberculose (*Acad. des Sc.*, 9 mai 1898); — Agglutination du bacille de la tuberculose vraie (*Acad. des Sc.*, 16 mai 1898 et *Congrès de Montpellier*, 1898).

2. Paul Courmont. Action des épanchements des séreuses sur les cultures du bacille de Koch en milieu liquide (*C. R. de la Société de Biologie*, 28 mai 1898); — Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux (*Presse médicale*, 11 juin 1898).

leurs, en collaboration avec M. Arloing, nous avons publié, depuis lors, le moyen d'obtenir les meilleurs résultats de la séro-réaction tuberculeuse et étendu la méthode à un très grand nombre de cas cliniques de tuberculoses viscérales[1].

« Ces données, écrivions-nous en 1898[2], pouvaient s'appliquer au diagnostic de la tuberculose des séreuses de deux façons, soit en recherchant simplement le pouvoir agglutinant du sang de la circulatiou générale, soit en établissant la propriété agglutinante de la sérosité de la lésion locale.

« Dans le *premier* cas, le pouvoir agglutinant du sérum sanguin témoignant simplement d'une infection tuberculeuse quelconque et des modifications imprimées par elle à tout le milieu intérieur, on présumait la nature tuberculeuse de l'épanchement par le fait que le malade était d'ailleurs tuberculeux.

« C'était un procédé indirect de diagnostic de la nature d'une lésion locale par celui d'une toxi-infection générale. Cette méthode présente les inconvénients suivants : un épanchement survenu chez un tuberculeux sans être de nature tuberculeuse serait cependant considéré comme tel si l'on se contentait de la réaction du sérum sanguin ; et réciproquement il n'était pas démontré que la tuberculose localisée à une séreuse suffit à imprimer au milieu sanguin les modifications qui entraînent le pouvoir agglutinant de ce dernier.

« Le *second procédé*, procédé direct de diagnostic, plus élégant et plus sûr, devait au contraire mettre en évidence le processus tuberculeux local de la lésion séreuse, comme la recherche directe du bacille, avec cet avantage en plus que la séro-réaction fait la preuve non seulement de la présence de l'agent infectant, mais des modifications humorales survenues *in loco* sous l'influence de celui-ci.

« Il fallait donc prouver que le liquide d'un épanchement

1. S. Arloing et P. Courmont. Valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin (*Congrès pour l'étude de la tuberculose*. Paris, juillet 1898) ; — Obtention des cultures du bacille de Koch les plus propres à l'agglutination (*Ac. des Sc.*, 19 sept. 1898) ; — Séro-diagnostic de la tuberculose (*Congrès de Berlin*, 1889) ; *Zeitschrift für Tuberculose und Heilstättenwesen*. Bd. I, Heft. I, 1900 ; — *Congrès international de Paris*, août 1900.

2. P. Courmont. Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux (*Congrès de la tuberculose*, 4e sess., Paris, juillet 1898).

séreux agglutine le bacille de Koch lorsque la séreuse est infectée par ce microbe, et ne possède pas cette propriété agglutinante lorsque la séreuse est saine ou infectée par un autre agent. Ce n'étaient point là d'ailleurs des propositions évidentes *a priori* et la propriété agglutinante du sérum sanguin des tuberculeux n'entraînait point forcément la propriété agglutinante du liquide des séreuses tuberculeuses.

« On sait en effet que dans les infections générales telles que la fièvre typhoïde, les sérosités sont ordinairement beaucoup moins agglutinantes que le sérum sanguin[1] et peuvent même ne pas l'être du tout (cas de Ménétrier, de Schneider, etc.), lors même que le bacille d'Eberth est l'agent pathogène direct de l'inflammation séreuse.

« Par conséquent, il était fort douteux, étant donné le degré relativement peu élevé du pouvoir agglutinant du sérum sanguin des tuberculeux, que les épanchements tuberculeux des séreuses possédassent une propriété agglutinante applicable au diagnostic de l'affection.

« Les faits nous ont heureusement démontré le contraire. »

Depuis la publication de nos premiers résultats, portant sur 45 observations, d'autres auteurs ont confirmé la valeur de la méthode et des faits observés.

MM. Mongour et Buard dans des travaux successifs en 1898 et 1899 ont publié des cas intéressants de séro-diagnostic concernant 20 cas de pleurésies et péritonites tuberculeuses[2] rapportés dans les thèses de Rothamel et de Buard.

En 1900, M. Bendix, assistant de von Leyden, a insisté, à la Société de médecine interne de Berlin, sur la valeur de la séro-réaction tuberculeuse, spécialement dans les cas de péritonite.

1. Voir Widal. *Annales de l'Institut Pasteur,* mai 1897 ; — P. Courmont. Répartition de la substance agglutinante (*Soc. de Biol.*, 1897) ; — Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques (*Thèse* de Lyon, 1897).

2. Voir Mongour et Buard. *Soc. anat. de Bordeaux*, 30 oct. 1898 ; *Soc. de Biol.*, 10 oct. 1898, 24 juin et 15 juill. 1899).

Voir aussi Rothamel. De l'agglutination du bacille de la tuberculose chez les tuberculeux cachectiques (*Thèse* de Bordeaux, 1899, p. 30) ; — Buard. La séro-réaction tuberculeuse (étude spéciale chez l'enfant), voir les obs. I, II, V et VIII (*Thèse* de Bordeaux, 1900).

MM. Beck et Rabinowitsch signalent dans un travail récent des cas de séro-réactions avec le sang de plusieurs pleurétiques; mais leurs résultats prêtent fort à la critique et on ne peut en tenir grand compte pour le moment[1].

Enfin Knopf, de New-York, signale dans un travail un cas de pleurésie tuberculeuse chez le cobaye, qui lui donna une séro-réaction positive avec le liquide pleural[2].

Nous-même depuis 1898, avons poursuivi nos recherches.

Actuellement en 2 ans, nous avons réuni au total *135* observations.

Notre méthode a été la suivante :

1° Établir d'après la clinique et les preuves bactériologiques la nature, tuberculeuse ou non, des épanchements étudiés;

2° Chercher dans tous ces cas, plusieurs fois si possible, le pouvoir agglutinant comparatif du sang et des liquides séreux avec toutes les nuances (précocité, intensité, variations, etc.), de la séro-réaction tuberculeuse;

3° Comparer les résultats de la séro-réaction à ceux fournis par la clinique et la bactériologie et en tirer des conclusions qui découleront d'elles-mêmes des faits et des statistiques.

Les conclusions seront théoriques (origine, signification et rôle du pouvoir agglutinant des sérosités tuberculeuses), et pratiques (valeur du séro-diagnostic).

Comme il fallait, avant tout et pour ne pas faire de pétition de principe, établir la nature tuberculeuse ou non des épanchements observés d'autre part au point de vue de la séro-réaction, nous avons cherché toutes les preuves capables de nous donner la certitude en dehors de celle-ci.

Aussi, au point de vue clinique, avons-nous suivi minutieusement l'évolution de la maladie, cherchant tous les signes positifs pouvant établir le diagnostic de nature, principalement l'examen des signes pulmonaires dans les pleurésies et les données de certitude fournies par l'autopsie.

1. Voir pour la critique de ce travail : S. Arloing et P. Courmont. Valeur de la séro-réaction tuberculeuse (*Presse médicale*, septembre 1900).

2. Knopf, Early recognition of tuberculosis (*Med. Ass. Journ.*, nov. 1899).

D'autre part, toutes les fois que nous avons pu, l'*inoculation au cobaye* a été faite pour apporter un élément décisif d'interprétation[1]; c'est ainsi que nous l'avons pratiquée pour 21 cas de pleurésies et plusieurs fois pour d'autres épanchements.

Aussi d'après les signes de certitude cliniques ou bactériologiques, pouvons-nous classer nos épanchements en trois catégories :

1° Épanchements sûrement tuberculeux;

2° Épanchements sûrement non tuberculeux;

3° Épanchements de nature douteuse (lorsqu'il n'existe pas de certitude clinique ou bactériologique), suspects en général de tuberculose.

Nous étudierons donc nos observations pour chaque espèce d'épanchements (épanchements pleuraux, péritonéaux, articulaires, méningés, etc.), d'après cette division.

Enfin, nous rapporterons un certain nombre d'*expériences* faites sur les animaux au Laboratoire de médecine expérimentale (pleurésies et péritonites expérimentales), dans le but de contrôler et compléter les données de la clinique.

I. — TECHNIQUE DE LA SÉRO-RÉACTION

Comme nous l'avons déjà publié, deux procédés sont applicables au séro-diagnostic des épanchements, notamment de ceux qui sont de nature tuberculeuse.

1er *Procédé. — Culture du bacille de Koch, accoutumé*

1. La plupart de ces observations ont été suivies et recueillies à la clinique du professeur Bondet, pendant les 2 ans où nous avons eu l'honneur d'être son chef de clinique, ce qui nous a permis d'observer par nous-même le plus grand nombre de ces cas. C'est également au laboratoire de la clinique qu'ont été faites les très nombreuses inoculations au cobaye et recherches bactériologiques; nous étions dans les meilleures conditions d'observation, les liquides séreux pouvant ainsi être inoculés à l'animal presque immédiatement à leur sortie de la séreuse. En général pour chaque pleurésie deux cobayes étaient inoculés par nous dans le péritoine avec 25 ou 30 centimètres cubes du liquide avant formation du caillot.

Les autres observations sont dues à l'obligeance de plusieurs de nos maîtres dans les hôpitaux de Lyon et recueillies, au point de vue clinique, par M. Feitu dont la thèse inaugurale portera sur le même sujet que cet article et donnera *in extenso* et avec tous les détails accessoires ce que nous résumons ici.

FEITU. L'agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux (*Thèse* de Lyon, 1900).

aux milieux liquides, dans le liquide des épanchements séreux, soit purs, soit dilués. — Ce procédé, long et délicat, n'a été employé par nous que dans quelques cas. Voici ce que nous en disions en 1898 (Société de Biologie, 28 mai 1898) :

« a) *Cultures en bouillon glycériné additionné de liquides séreux.* — Ces cultures étaient faites dans des tubes à essai renfermant du bouillon glycériné additionné préalablement de liquide séreux stérile dans des proportions variant selon les tubes de 1 (de liquide) pour 2 (de bouillon) à 1 pour 50. Les tubes ainsi préparés, éprouvés pendant plusieurs jours à l'étuve pour juger de leur stérilité, étaient ensemencés ainsi que des tubes témoins de bouillon glycériné pur avec des cultures de B. de Koch accoutumées au bouillon glycériné, et placés à l'étuve à + 38 degrés.

« Voici nos résultats avec les épanchements soit tuberculeux, soit non tuberculeux.

« Les *sérosités non tuberculeuses* employées au nombre de cinq (2 cas d'hydrothorax, 3 cas d'ascite dans la cirrhose) n'ont pas entravé la culture du B. de Koch; parfois même elles ont semblé la favoriser, les tubes additionnés de sérosité poussant plus abondamment que les tubes de bouillon témoins. Ces sérums humains ne sont donc pas bactéricides, au contraire. Les cultures ainsi obtenues sont d'un trouble homogène à condition de les agiter de temps en temps; les bacilles y sont isolés et en petits amas.

« Les *sérosités tuberculeuses*, employées au nombre de 7 (5 pleurésies, 2 péritonites), ont montré une action différente, caractérisée par les deux propriétés suivantes. Plusieurs de ces sérosités ont retardé et diminué la végétation du bacille et déterminé l'agglutination des cultures naissantes. Cette action bactéricide et agglutinante s'est exercée avec des doses de sérosités variant selon les cas de 1 pour 2 à 1 pour 10 et au delà.

« b) *Cultures en liquides séreux purs.* — Celles-ci ont confirmé et accentué une partie des résultats précédents.

« Dans les *sérums non tuberculeux*, les cultures sont relativement abondantes; elles se développent sous forme de flocons se déposant au fond du tube, mais facilement disso-

ciables par l'agitation qui rend le liquide uniformément trouble. Au microscope : grosses plaques de fins bacilles enchevêtrés.

« Dans les *sérums tuberculeux*, les cultures se développent, mais en bien moins grande abondance que dans les sérums précédents, sous forme d'un faible dépôt laissant le liquide absolument clair, mais que l'agitation peut dissocier en troublant le milieu. Le liquide ainsi troublé montre au microscope des bacilles groupés en amas. Cette action bactéricide, manifeste si on compare ces maigres cultures à celles développées en sérum témoin, est variable selon les cas. Sur 6 liquides de pleurésies ou péritonites tuberculeuses, 3 étaient faiblement bactéricides, 3 l'étaient beaucoup plus fortement, entravant presque complètement le développement du bacille. »

2ᵉ *Procédé. — Agglutination par les sérosités tuberculeuses des cultures liquides homogènes de bacille de Koch en bouillon glycériné.* — Ce n'est que l'application aux liquides des séreuses du procédé indiqué en 1898 par M. le professeur Arloing pour le séro-diagnostic de la tuberculose humaine, et étudié depuis par nous en collaboration avec notre maître, dans ses applications cliniques.

Le principe de la méthode consiste à obtenir des cultures de bacilles de Koch propres à l'agglutination (cultures liquides homogènes à bacilles séparés et mobiles, en bouillon glycériné) et à faire agir sur celles-ci le sang ou la sérosité des épanchements à des degrés variables de dilution.

Pour tout ce qui concerne l'obtention des cultures les plus propres à l'agglutination et les détails de technique pratique nous renvoyons aux articles déjà publiés sur le séro-diagnostic tuberculeux, car la méthode est la même qu'il s'agisse de sérum sanguin ou de sérosité[1]. Nous ferons seulement quelques remarques.

Tous les séro-diagnostics dont nous allons parler ont été

1. Voir surtout : S. Arloing et P. Courmont. Des moyens d'obtenir les cultures de B. de Koch les plus propres à l'agglutination (*Acad. des Sciences*, 19 sept. 1898); — Séro-diagnostic de la tuberculose (*Acad. des Sciences*, sept. 1898), et *Zeitschrift für Tuberculose und Heilstättenwesen*; — Band I, Heft, I, 1900, Berlin et *Congrès international de Paris*, 1900).

faits par ce procédé, par nous-mêmes, avec le même échantillon de bacille de Koch qui sert depuis deux ans au laboratoire de M. Arloing pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, *de telle sorte que tous nos résultats sont très comparables entre eux.*

Les sérosités ont été recueillies en général d'une façon aseptique en flacons stérilisés, pour être soumises ensuite à toutes les expériences nécessaires. Mais cela n'est pas indispensable et une sérosité ponctionnée sans précautions d'asepsie du récipient peut être employée pendant plusieurs jours ; elle pourrait l'être encore, même après développement de microbes ou de moisissures, mais nous n'attacherions pas aux résultats ainsi obtenus toute la certitude des premiers. Lorsque l'on veut comparer le pouvoir agglutinant du sang et des sérosités, il faut naturellement que les deux soient recueillis en même temps.

Le mélange des sérosités aux cultures a été fait à 1 p. 5, 1 p. 10, et 1 p. 20 ; dans certains cas à 1 p. 3 ; mais cette dernière proportion peut donner des résultats positifs ou partiels avec des sérosités non tuberculeuses ; on ne tiendra compte que des résultats entre 1 p. 5 et 1 p. 20. Les agglutinations à 1 p. 3 ne doivent être cherchées qu'à titre d'indications.

L'âge des cultures employées a été de 9 à 10 jours en général, et les résultats de l'agglutination notés surtout pendant les premières heures, avec *examen macroscopique et microscopique*. Si on emploie des cultures plus âgées, on peut tenir compte des résultats obtenus en 10 ou 20 heures ; c'est ce que nous faisions au début de nos expériences. Ces détails dépendent un peu de la rapidité de développement des cultures, de leur accoutumance aux milieux liquides, de la quantité ensemencée. C'est ainsi que M. Buard possède un bacille tuberculeux dont les cultures lui donnent d'excellents résultats au bout de 6 jours et en 2 ou 3 heures de contact avec le sérum. Chaque expérimentateur doit naturellement se familiariser avec l'emploi de ses cultures dans des conditions données (âge des cultures, temps pendant lequel on observe l'agglutination) avant de passer aux applications pratiques.

Le meilleur moyen pour éviter toute cause d'erreur est de se mettre toujours dans les mêmes conditions, et surtout de conserver un sérum ou une sérosité tuberculeuse dont le pouvoir agglutinant a été défini une fois pour toute (*sérosité-étalon*) et *dont on se servira comme terme de comparaison à chaque essai pratiqué de séro-diagnostic;* cette dernière précaution nous paraît presque indispensable pour échapper aux causes d'erreur dans les cas limites.

II. — LE POUVOIR AGGLUTINANT DES ÉPANCHEMENTS PLEURÉTIQUES CHEZ L'HOMME

Le plus grand nombre de nos observations porte sur les épanchements pleurétiques : pleurésies tuberculeuses ou suspectes et épanchements non tuberculeux.

1° Pleurésies sûrement tuberculeuses.

Ces cas sont au nombre de 31. La certitude du diagnostic a été obtenue 9 fois par l'inoculation positive au cobaye, 9 fois par les résultats de l'autopsie, et dans le reste des cas par les signes cliniques positifs de tuberculose et la recherche des bacilles dans les crachats. La recherche comparée du pouvoir agglutinant du sang et de la sérosité aux mêmes jours a été faite jusqu'à 5 fois dans certaines observations; l'idéal serait de pouvoir suivre l'évolution du pouvoir agglutinant en ponctionnant les malades tous les 6 ou 8 jours en moyenne, mais cela n'est pas toujours possible.

Nous avons réuni ces 31 cas dans le tableau I indiquant pour chacun d'eux : le diagnostic (clinique et d'inoculation), le pronostic et l'évolution de la maladie, enfin le pouvoir agglutinant comparé du sang et des sérosités au jour indiqué. Nous les avons classés d'après l'intensité du pouvoir agglutinant du sérum pleural qui a varié de + 20 à 0[1].

En résumé, d'après ce tableau, nous avons les résultats suivants :

1. Les signes + 20, + 10, + 5 signifient que l'agglutination était très nette à 1 p. 20, 1 p. 10, 1 p. 5; le signe 0 signifie agglutination nulle à 1 p. 5; le signe + 5 f. veut dire : séro-réaction *faible*, incomplète, à 1 p. 5.

Sur 31 cas ; avec la sérosité pleurale.	Séro-réactions positives 23 cas (74 p. 100).	1 cas à 1 p. 20. 6 cas à 1 p. 10. 16 cas à 1 p. 5.
	Séro-réaction négative à 1 p. 5 : 8 cas (26 p. 100)[1].	
Sur 22 cas ; avec le sérum sanguin.	Séro-réactions positives 18 cas (81 p. 100).	3 cas à 1 p. 20. 9 cas à 1 p. 15, 1 p. 10. 6 cas à 1 p. 5.
	Séro-réactions négatives : 4 cas (19 p. 100[2]).	

Mais ces résultats en bloc n'ont qu'une signification relative et demandent à être discutés :

A. — *Rapports entre l'intensité de la séro-réaction et la gravité clinique.*

Dans nos premières communications nous avions obtenu une séro-réaction positive dans tous les cas de pleurésie tuberculeuse.

C'est que nous n'avions observé que des pleurésies de gravité moyenne ou légère et qui ont toutes guéri. Depuis, ayant étendu notre champ d'observation aux pleurésies secondaires chez les phtisiques, aux pleurésies purulentes, nous avons des résultats un peu différents.

Qu'on examine le tableau I, où les cas sont rangés par ordre d'intensité de pouvoir agglutinant pleural, on verra que tous les cas à séro-réaction élevée (1 p. 20, 1 p. 10) ont guéri assez rapidement, et qu'au contraire sur les 8 cas à séro-réaction négative, 6 ont été des formes mortelles (dont 2 pleurésies purulentes). Parmi les cas à 1 p. 5, nous avons quatre faits de mort seulement.

Il paraît donc certain que la séro-réaction tuberculeuse du liquide pleural est surtout absente dans les formes mortelles (notamment les pleurésies purulentes), et élevée dans les formes bénignes. Qu'on supprime du tableau I tous les cas mortels et nous voyons tous les autres cas (sauf un, obs. XXXI) présenter une séro-réaction positive comme dans nos premières statistiques.

1. Dans l'observation XIV, la séro-réaction négative au début est devenue positive ensuite.

2. Dans l'observation XIV, la séro-réaction d'abord négative a été positive ensuite.

TABLEAU I. — **Pleurésies sûrement tuberculeuses.**

OBSERVATIONS	DIAGNOSTIC CLINIQUE ET PAR INOCULATION	ÉVOLUTION	DURÉE	SÉRO-RÉACTION		
				SANG	EXSUDAT	JOUR
I. Boch... H.	Pleurésie séro-fibrineuse *a frigore* tuberculeuse (Inocul. = +).	Guérison.	60 jours.	+ 15 + 20	+ 20 + 20	11ᵉ jour. 40ᵉ jour.
II. Gion... H.	Pleurésie séro-fibrineuse *a frigore* tuberculeuse (Inocul. = +).	Guérison.	60 jours.	+ 10 + 20	+ 10 »	21ᵉ jour. 58ᵉ jour.
III. Roz... F.	Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse (Inocul. = +).	Guérison incomplète.	+ de 40 jours.	+ 5 + 15	+ 5 + 10	15ᵉ jour. 25ᵉ jour.
IV. Trollet... F.	Pleurésie séro-fibrineuse chez une hémiplégique (Inocul. = +).	Guérison incomplète.	+ de 70 jours.	+ 5 + 10	» + 15	45ᵉ jour. 50ᵉ jour.
V. Bill... F.	Insuffisance mitrale. Pleurésie séro-fibr. *a frigore*. Tuberculose pulmonaire.	Guérison incomplète.	+ de 64 jours.	+ 20	+ 10	47ᵉ jour.
VI. Chev... H.	Hémoptysie. Pleurésie fébrile.	Guérison.	»	+ 10	+ 10	»
VII. Borge... H.	Bronchites tubercul. Pleurésie chroniq. cliniquement tubercul. (Inocul. = 0).	Guérison incomplète.	+ de 5 mois.	+ 10 + 10	+ 10 »	60ᵉ jour. 120ᵉ jour.
VIII. Bess... H.	Pleurésie séro-fibrineuse *a frigore* (Inocul. = +).	Guérison.	70 jours.	+ 5 + 5 + 10	+ 10 » »	40ᵉ jour. 2 mois } après 2 m. 1/2 } guérison
IX. Morea... H.	Pleurésie séro-fibrineuse *a frigore* (Inocul. = +).	Guérison.	+ de 70 jours.	+ 10	+ 5	30ᵉ jour.
X. Marit... H.	Pleurésie séro-fibrineuse *a frigore* (Inocul. = +).	Guérison.	60 jours.	+ 5 + 5	+ 5 »	30ᵉ jour. 58ᵉ jour.

OBSERVATIONS	DIAGNOSTIC CLINIQUE	ÉVOLUTION	DURÉE	SÉRO RÉACTION		
				SANG	EXSUDAT	JOUR
XI. Mallar... H.	Pleurésie séro-fibrineuse *a frigore*. Sommet suspect (Inocul. = +).	Amélioration.	+ de 4 mois.	+ 10 + 10 + 10	+ 5 + 5 + 5	13e jour. 18e jour. 21e jour.
XII. X... H.	Tubercul. pulmon. Pleurésie secondaire.	?	»	+ 5	+ 5 f.	»
XIII. Joussel... H.	Pleurésie séro-fibrineuse *a frigore*. Hémoptysie secondaire.	Guérison.	80 jours.	+ 10 + 5	+ 5 »	14e jour. 40e jour.
XIV. Buff... H.	Pleurésie séro-fibrineuse cliniquement tuberculeuse.	Grande amélioration.	75 jours.	0 + 5 + 10	0 + 5 f. + 5	45e jour. 57e jour. 73e jour.
XV. Luz... H.	Pleurésie aiguë séro-fibrineuse tuberculeuse. Craquements au sommet.	Guérison.	»	»	+ 5	18e jour.
XVI. Margar... H.	Tuberculose des sommets. Pleurésie séro-fibrineuse.	Guérison de la pleurésie.	60 jours.	»	+ 5	23e jour.
XVII. Portec... H.	Pleurésie traumatique chronique, cliniquement tuberculeuse.	Aggravation.	3 mois 1/2.	»	+ 5	3e mois.
XVIII. Rou... H.	Pleurésie séro-fibrineuse, cliniquement tuberculeuse. Sommets suspects.	?	?	+ 10	+ 5	21e jour.
XIX. Thom... F.	Pleurésie chronique double, séro-fibrineuse tuberculeuse (Inocul. = +).	Mort avec granulie et méningite.	15 mois.	+ 5 f. + 5 f. 0 » + 5	+ 5 f. + 5 f. » + 5 f. [illegible]	6e mois. 7e mois. 10e mois. 14e mois. [illegible] mois.

OBSERVATIONS	DIAGNOSTIC CLINIQUE	ÉVOLUTION	DURÉE	SÉRO-RÉACTION		
				SANG	EXSUDAT	JOUR
XX. Bouv... F.	Pleurésie aiguë *a frigore*. Phtisie galopante secondaire. Résorption de l'épanchement (Inocul. = +).	Mort.	4 mois.	0	+ 5	30e jour.
XXI. Dufres... H.	Pleurésie séro-fibrineuse, cliniquement tuberculeuse.	Mort.	70 jours.	»	+ 5 f.	50e jour.
XXII. Thom... F.	Grossesse. Pleurésie séro-fibrineuse. Phtisie secondaire.	Mort.	6 mois.	+ 5	+ 5	2e mois.
XXIII. Rub... H.	Pleurésie tuberculeuse. Craquements aux sommets.	Amélioration.	40 jours.	»	+ 5	40e jour.
XXIV. Mer... H.	Granulie. Pleurésie séro-fibrineuse (Inocul. = 0).	Mort.	6 mois.	» 0 »	0 0 0	7e mois. 8e mois. 9e mois.
XXV. Sat... H.	Pleurésie séro-fibrineuse. Granulie.	Mort.	45 jours.	+ 5	0	30e jour.
XXVI. Aulag... H.	Cavernes tuberculeuses. Granulie. Pleurésie et péritonite.	Mort.	»	»	0	à l'autopsie.
XXVII. Uffr... H.	Cavernes pulmon. Pleurésie chronique.	? Grave.	8 mois.	0	0	6e mois.
XXVIII. Denis... F.	Phtisie pulmonaire. *Pleurésie purulente*.	Mort.	1 an.	»	0	12e mois.
XXIX. Laven... F.	Cavernes tuberculeuses. Pyo-pneumothorax.	Aggravation. Mort certaine.	+ de 9 mois.	»	0	8e mois.
XXX. Gaudy... F.	Granulie. Pleurésie séro-fibrineuse.	Mort.	»	0	0	»
XXXI. Eynar... H.	Tuberculose pulmonaire. Pleurésie séro-fibrineuse.	Guérison de la pleurésie.	3 mois.	+ 5	0	20e jour.

Au point de vue du séro-diagnostic, ces cas négatifs n'ont eu que peu d'importance car dans la plupart des formes graves de pleurésie tuberculeuse, le diagnostic clinique se fait facilement sans qu'il soit besoin de recourir à la bactériologie (inoculations, cultures, ou séro-diagnostic). Précisément dans les observations XIX, XXI, XXV, XXVI. XXVIII, XXIX et XXX, formes mortelles où le séro-diagnostic a été négatif dans 5 cas, le diagnostic clinique était assuré lorsque nous avons fait la séro-réaction.

En somme, si nous classons les faits au point de vue de la gravité de la maladie, nous obtenons la statistique suivante.

Sur 29 cas où nous avons pu suivre suffisamment les malades pour observer la guérison, la mort ou l'aggravation des lésions :

a) Dans 17 cas (obs. I à X, obs. XIII à XVI, obs. XXIII et XXXI) il y eut guérison plus ou moins complète, mais qui a permis au malade de quitter l'hôpital.

Sur ces 17 cas nous avons : un seul fait de séro-réaction négative (obs. XXXI) et 16 fois des séro-réactions positives (parmi lesquelles toutes nos réactions à + 20 et + 10).

Dans l'observation XXXI d'ailleurs, où il y eut guérison de la pleurésie malgré la persistance des signes pulmonaires. le séro-diagnostic ne fut fait qu'une fois, en pleine période fébrile de gravité; il est probable qu'il serait devenu positif au moment de la guérison comme dans l'observation XIV.

b) Dans 12 cas, nous avons observé la mort (9 cas) ou une aggravation considérable. Dans ces 12 cas, rentrent tous les faits sauf un (obs. XXXI) des séro-réactions négatives (7 cas et cinq faits de séro-réactions à 1 p. 5. (Voir le tableau I.

Dans les deux cas de pleurésie purulente (mortelle ou très grave), le sérum obtenu par centrifugation du pus ne donna pas la séro-réaction.

c) La séro-réaction tuberculeuse serait donc, d'après nos chiffres, positive dans la presque-totalité des cas curables (16 fois sur 17 ou 94 p. 100) et négative ou très faible dans un très grand nombre des cas graves et mortels (négative 7 fois sur 12, soit 58 p. 100).

B. — *Variations du pouvoir agglutinant des sérosités au cours de l'évolution de la pleurésie tuberculeuse.*

Ces variations sont intéressantes à suivre dans les cas où la séro-réaction a pu être faite plusieurs fois, c'est-à-dire dans 6 observations.

Sur ces 6 observations, 4 fois (obs. I, XI, XIX, XXIV), elle n'a pas varié; il s'agit de deux cas suivis de guérison ou d'amélioration où la séro-réaction est demeurée à + 20 et + 5, et de deux cas mortels où la séro-réaction est restée constamment négative pendant 3 mois (obs. XXIV) ou très faible (obs. XIX).

Dans les deux autres cas, l'intensité de la séro-réaction a varié. Dans l'observation III elle s'est élevée de + 5 le 15e jour à + 10 le 25e jour. Dans l'observation XIV, la séro-réaction fut d'abord négative, puis faiblement positive le 57e jour, enfin franchement positive à 1 p. 5 le 73e, à un moment où l'épanchement était presque totalement résorbé et où l'état général était excellent. Dans ces deux cas, les malades quittèrent l'hôpital à peu près guéris avec un très bon état général.

Il semble donc que, *dans certains cas tout au moins, le pouvoir agglutinant du liquide pleural s'élève à mesure que la maladie guérit.*

C. — *Pouvoir agglutinant du sérum sanguin comparé à celui des sérosités.*

Le pouvoir agglutinant du sang recueilli le même jour que la ponction pleurale est tantôt supérieur, tantôt inférieur, tantôt égal à celui de la sérosité.

Il s'est montré supérieur dans les observations III, V, IX, XI, XIII, XIV, XXV et XXXI. Il a été inférieur dans les observations I, IV, VIII et XX.

Les résultats de l'agglutination ont été les mêmes à certains jours avec le sang et la sérosité dans les observations I, II, III, VI, X, XII, XIV, XIX et XX. Enfin dans les observations XXIV, XXVII et XXX, la séro-réaction a été

négative pour le sang et la sérosité; il s'agissait de trois formes mortelles.

Quant aux chiffres absolus du *pouvoir agglutinant du sang* des pleurétiques, nous avons vu la statistique qu'ils fournissent pour les 22 cas où il a été recherché.

Là encore, il y a une relation assez marquée entre l'intensité de la séro-réaction et la bénignité de la maladie.

L'absence de séro-réaction à une période avancée de la maladie coïncide dans 5 cas avec une forme mortelle (obs. XIX, XX, XXIV, XXVII, XXX) et avec des lésions pulmonaires ou pleuro-pulmonaires très rapides ou très avancées (granulie, phtisie galopante, cavernes, pyo-pneumothorax, etc.

Dans l'observation XX, la pleurésie était primitive, *a frigore* et guérit en tant que lésion locale; le pouvoir agglutinant pleural était de + 5; mais le sérum sanguin était dépourvu de propriété agglutinante; il se développa rapidement une phtisie galopante qui emporta rapidement la malade.

Dans l'observation XIV, le pouvoir agglutinant est nul aussi bien pour le sang que pour le liquide pleural, mais c'est au début de la pleurésie qui paraît dans ce cas avoir été primitive et sans signe d'infection tuberculeuse antérieure; dans la suite le pouvoir agglutinant apparut et s'éleva progressivement dans le liquide pleural et le sang à mesure que la guérison s'affirmait et que l'épanchement se résorbait.

Dans les observations où le pouvoir agglutinant est élevé (13 cas à 1 p. 10 ou 1 p. 20), il s'agit de cas suivis de guérison.

En somme, nous constatons ici ce que nous avons déjà signalé avec M. le professeur Arloing dans différents mémoires : la présence bien plus fréquente et l'intensité généralement plus marquée de la séro-réaction tuberculeuse dans les cas bénins et curables de tuberculose que dans les cas graves et à marche rapide où elle est souvent absente ou peu accusée.

MM. Buard et Rothamel et M. Bendix ont appuyé aussi cette donnée par des faits nombreux et probants pour ce qui concerne les tuberculeux cachectiques.

2° Pleurésies suspectes de tuberculose.

Nous rangeons ici 16 observations de pleurésies aiguës pour lesquelles le diagnostic de nature est resté indéterminé par suite de l'absence de signes cliniques ou de résultats bactériologiques (cultures et inoculations) positifs. Elles comprennent 13 pleurésies séro-fibrineuses, 2 pleurésies hémorrhagiques et une pleurésie purulente. (Voir le tableau II.)

Dans 6 cas l'inoculation au cobaye n'a pas donné de résultats; mais ce n'est pas une raison pour éliminer le diagnostic de tuberculose, comme le prouvent entre autres faits les résultats également négatifs de l'inoculation dans 2 cas de nos pleurésies sûrement tuberculeuses pour d'autres raisons (obs. VII et XXIV du tableau I).

Sans doute la plupart de ces 16 cas ressortissent à la tuberculose, peut-être tous, si l'on admet complètement les vues de Landouzy, Le Damany, etc., sur la nature tuberculeuse de toute pleurésie « qui n'a pas fait sa preuve ».

Les résultats du séro-diagnostic seraient en grande partie conformes à cette hypothèse.

Dans 3 cas seulement, la séro-réaction a été nulle ou à peine ébauchée. Il s'agit de 2 cas de pleurésie *a frigore* chez de jeunes sujets et qui ont parfaitement guéri (obs. XLVI et XLVII), et d'une pleurésie chronique à grand épanchement qui guérit aussi sans que les signes pulmonaires, ni l'inoculation au cobaye, ni la culture de l'épanchement aient pu donner aucun signe positif (obs. XLVIII).

Pour ces 3 cas, le diagnostic de nature doit rester en suspens.

Restent 13 observations.

Pour les observations XXXVI, XXXVII, XLI, XLII, nous avons de sérieuses présomptions de tuberculose comme il est facile de le voir par les détails du diagnostic clinique. Quant aux autres cas, il n'y a pas d'autres présomptions que l'extrême fréquence de la nature tuberculeuse des pleurésies séro-fibrineuses dites *a frigore*.

Dans ces 13 cas, la séro-réaction fut nettement positive,

TABLEAU. II. — **Pleurésies suspectes de tuberculose.**

OBSERVATIONS		DIAGNOSTIC CLINIQUE ET D'INOCULATION	ÉVOLUTION	DURÉE	SÉRO-RÉACTION		
					SANG	EXSUDAT	JOUR
XXXII. Lefeb...	H.	Pleurésie aiguë séro-fibrineuse.	Guérison.	60 jours.	+ 20 + 20	+ 20 »	18e jour. 60e jour.
XXXIII. Née...	F.	Hématome pleural. Pleuro-pneumonie aiguë.	Guérison.	35 jours.	+ 10 + 10	+ 10 + 10	8e jour. 36e jour.
XXXIV. N° 42. Port...	H.	Pleurésie séro-fibrineuse.	Guérison.	?	+ 5	+ 10	»
XXXV. Ogier.	F.	Pleurésie séro-fibrineuse.	Guérison.	»	+ 10	+ 10	»
XXXVI. Despo...	H.	Bronchite. Hydarthrose. Pleur. séro-fibr.	Guérison.	»	+ 5	+ 10	»
XXXVII. Serv...	H.	Pleurésie séro-fibrineuse. Déplacement du cœur (Inocul. = 0).	Guérison.	4 mois.	» + 10	+ 10 + 10	4e mois. 5e mois.
XXXVIII. Raudy...	H.	Pleurésie hémorrhagique après une fièvre typhoïde (Inocul. = 0).	Guérison.	2 mois.	»	+ 5	25e jour.
XXXIX. Lash...	F.	Pleur. aiguë séro-fibrin. (Inocul. = 0).	Guérison.	35 jours.	+ 10	+ 5	10e jour.
XL. Sauva...	H.	Pleurésie séro-fibrineuse.	»	»	+ 10	+ 5	30e jour.
XLI. Print...	F.	Pleurésie séro-fibr. aiguë. Sommet susp.	Guérison.	»	»	+ 5	8e jour,
XLII. Alom...	H.	Pleurésie purulente. Autopsie : cicatrices fibreuses au sommet D.	Mort.	5 mois.	+ 5	+ 5	2e mois.
XLIII. N° 52.	H.	Pleurésie séro-fibr. aiguë (Inocul. = 0).	Guérison.	»	+ 5	+ 5	»
XLIV. Chab...	F.	Pleurésie séro-fibr. aiguë (Inocul. = 0).	Guérison.	45 jours.	+ 5	+ 5	35e jour,
XLV. Pio...	H.	Pleurésie séro-fibrineuse aiguë.	Guérison.	3 mois.	»	+ ?	40e jour.
XLVI. Breu...	H.	Pleurésie séro-fibrineuse aiguë.	Guérison.	35 jours.	?	?	»
XLVII. Bernol...	H.	Pleurésie séro-fibrineuse à grand épanchement chronique (Inocul. = 0).	Guérison.	5 mois.	0	0	4e mois.

soit avec le sang, soit avec le liquide pleural, absolument comme dans notre tableau des pleurésies sûrement tuberculeuses.

Le pouvoir agglutinant du liquide pleural fut de + 20 dans l'observation XXXII, de + 10 dans les 5 observations suivantes, de + 5 dans les 7 autres. C'est parmi celles-ci que se trouve le seul cas mortel de cette série (obs. XLIII, pleurésie purulente) avec séro-réaction positive à + 5 au 2e mois de cette affection terminée par la mort, 3 mois après seulement.

Le pouvoir agglutinant du sang, positif dans ces 13 cas, fut 7 fois égal, 2 fois inférieur (obs. XXXIV et XXXVI) et 2 fois supérieur (obs. XIL et XL) à celui de la sérosité pleurale.

En un mot, dans les cas de pleurésies probablement tuberculeuses, la séro-réaction s'est le plus souvent comportée comme dans les cas de pleurésies sûrement tuberculeuses. C'est là, croyons-nous, un argument fort important en faveur de la nature tuberculeuse de ces pleurésies en particulier, et, en général, des pleurésies dites *a frigore*, car nous allons voir que dans les pleurésies sûrement non tuberculeuses, la séro-réaction a toujours été négative.

3° Pleurésies et hydrothorax sûrement non tuberculeux.

Nos observations sur ce point sont au nombre de 26.

Nous les diviserons en : hydrothorax, pleurésies chez les cardiaques, épanchements inflammatoires divers.

A. — *Hydrothorax.*

Nous avons 11 observations de ce genre concernant 10 fois des brightiques avérés et 1 fois un hydrothorax chez un malade atteint de cancer du rein (sans généralisation pleurale).

Dans tous ces cas, le liquide présentait tous les caractères des épanchements séreux non inflammatoires.

La séro-réaction tuberculeuse a toujours été trouvée négative avec ces liquides.

Elle a été également négative avec le sérum sanguin dans les 5 cas où on a pu faire cette dernière recherche.

B. — *Pleurésies chez des cardiaques.*

La séro-réaction a été cherchée dans 6 cas de ce genre où la tuberculose pouvait être sûrement éliminée d'après les signes cliniques, l'évolution de la pleurésie, ou mieux encore, dans 4 cas, par les résultats de l'autopsie. Le séro-diagnostic a toujours été négatif avec la sérosité pleurale, à 1 p. 5, et même à 1 p. 3 dans 2 cas où nous avons cherché la réaction à ce degré peu élevé de dilution.

Cherché dans 5 cas, le pouvoir agglutinant du sang a été nul à 1 p. 5 dans 4 cas et faiblement positif dans 1 cas. Cette dernière observation concerne une cardiaque morte en asystolie et où l'autopsie permit de déceler des cicatrices d'anciens tubercules aux sommets ; le faible pouvoir agglutinant du sang pouvait tenir à cette tuberculose antérieure.

C. — *Pleurésies inflammatoires diverses non tuberculeuses.*

Ici la discussion des faits doit être serrée de près, car il s'agit de cas où le diagnostic avec les pleurésies tuberculeuses est souvent délicat en pratique et où la séro-réaction rendra précisément le plus de services.

Nous l'avons recherchée sans résultat dans 9 cas de pleurésies diverses, soit avec le sérum pleural aux différentes ponctions, soit avec le sérum sanguin ; *le séro-diagnostic a toujours été négatif à 1 p. 5.*

Dans un cas, l'autopsie a montré la *nature cancéreuse* de la pleurésie secondaire à un cancer du sein.

Dans deux cas, il s'agit de *pleurésie purulente* suivie de mort. L'un concernait une pleurésie à streptocoque, suite d'un érysipèle, l'autre, une pleurésie à microbe indéterminé. Dans les 2 cas, les cultures permirent d'isoler le microbe pathogène ; *la recherche du bacille de Koch dans le pus, et l'inoculation au cobaye furent négatives*, de même que la séro-réaction (sang et épanchement) recherchée plusieurs fois.

Les autres observations concernent :

1 cas de *pleurésie à staphylocoques* dans une infection staphylococcique généralisée ;

1 cas de *pleurésie à streptocoques* consécutive à une

angine (culture du streptocoque, inoculation négative de l'épanchement au cobaye);

1 cas de *pleurésie aiguë chez un malade atteint de charbon* (guérison; inoculation négative au cobaye);

1 cas de *pleurésie aiguë chez un typhique* (guérison; pouvoir agglutinant du sang et du liquide pleural à 1 p. 500 sur le bacille d'Eberth, absolument nul sur le bacille de Koch; inoculation négative au cobaye);

2 cas de *pleurésie rhumatismale.*

Pour ces 2 derniers cas, le diagnostic de la nature rhumatismale et non tuberculeuse fut établi par M. le professeur Bondet, d'après l'évolution et les signes cliniques de ces pleurésies qui survinrent au cours d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu, rétrocédèrent avec le rhumatisme sous l'influence de l'antipyrine et guérirent complètement; les deux malades étaient des rhumatisants, sans antécédents tuberculeux. L'inoculation du liquide au cobaye (25 et 30 centimètres cubes dans le péritoine) resta absolument négative; la séro-réaction fut également négative à 1 p. 5 soit avec le sang, soit avec le liquide pleural.

Par conséquent, dans ces 9 observations de pleurésies inflammatoires, la séro-réaction a concordé d'une façon absolue avec tous les autres signes, pour éliminer la tuberculose.

III. — LE POUVOIR AGGLUTINANT DES ÉPANCHEMENTS PÉRITONÉAUX, ARTICULAIRES, MÉNINGÉS, ETC., CHEZ L'HOMME

Nous nous sommes étendu surtout sur la discussion des épanchements pleurétiques, car il s'agissait des cas les plus importants et les mieux observés au point de vue clinique.

Nous allons être plus bref sur les résultats du séro-diagnostic dans les épanchements divers.

A. — *Épanchements péritonéaux.*

1° *Ascites tuberculeuses.* — Sur 13 cas de péritonite tuberculeuse, la séro-réaction tuberculeuse avec le liquide d'ascite fut positive 11 fois (à 1 p. 20 dans 2 cas, à 1 p. 10 dans 6 cas, à 1 p. 5 dans 3 cas) et négative deux fois.

Cherché 5 fois avec le sérum sanguin, le pouvoir agglutinant fut 4 fois égal (2 fois à 1 p. 20, 1 fois à 1 p. 10, 1 fois à 05) et une fois supérieur (1 p. 5 avec le sang et 0 avec le liquide d'ascite) à celui du liquide ascitique.

Dans ce dernier cas, il s'agissait d'un tuberculeux arrivé à la période cachectique avec épanchement péritonéal ultime.

Dans l'autre cas à séro-diagnostic négatif il s'agit d'une forme cliniquement très grave; ni le sang ni la sérosité ne donnèrent la séro-réaction.

Il est intéressant de voir que dans les péritonites tuberculeuses ascitiques où le pronostic est relativement bénin et qui constituent une forme très curable de tuberculose, la séro-réaction, presque toujours assez élevée, est absente dans les cas cliniquement graves.

2° *Ascites non tuberculeuses*. — Au contraire, dans 20 cas d'ascite non tuberculeuse (17 cas de cirrhose alcoolique ou cardiaque, 2 cas d'ascite cardiaque, 1 cas d'ascite chez un malade atteint de cancer du rein), la séro-réaction a toujours été *négative à 1 p. 5 avec le liquide séreux*[1].

Avec le sang, cherchée quatre fois, elle s'est montrée trois fois négative, une fois positive à 1 p. 5. L'autopsie n'ayant pu être faite dans ce dernier cas, nous ne savons si le malade avait une tuberculose latente à côté de sa cirrhose; ce fait prouve en tout cas qu'il serait hasardé de conclure de la séro-réaction par le sang à la nature d'un épanchement; le malade peut être tuberculeux, son sang être agglutinant et son ascite être d'une tout autre nature.

Dans deux cas, en effet, à l'autopsie de cirrhotiques, nous avons trouvé une ascite non inflammatoire qui nous donna, à juste titre, une séro-réaction négative, alors qu'il existait, en dehors de la cirrhose, des tubercules pulmonaires; malheureusement, l'examen du sang ne put être fait dans ces deux derniers cas.

Enfin il nous reste un fait douteux à discuter. Dans un

1. Dans quatre cas nous avons cherché la séro-réaction à 1 p. 3; deux fois elle fut complètement négative; deux fois elle fut ébauchée. Cela prouve qu'à 1 p. 3 un résultat de séro-réaction tuberculeuse ne constitue qu'une indication, sans donner de certitude. C'est seulement à partir de 1 p. 5 que nous considérons les résultats comme probants.

cas d'ascite hémorrhagique où le diagnostic clinique était : péritonite tuberculeuse, l'autopsie montra l'existence d'un cancer de l'ovaire. Cependant la séro-réaction faite à plusieurs reprises avec le liquide ascitique hémorrhagique fut franchement positive à 1 p. 5. Faut-il en conclure à la possibilité de l'agglutination du bacille tuberculeux par une ascite cancéreuse ou invoquer l'hypothèse d'une lésion hybride tuberculo-cancéreuse comme cela a été signalé, ou d'une infection tuberculeuse greffée sur une péritonite néoplasique? Pour trancher cette question, il faudrait au moins avoir fait l'inoculation et l'examen histologique, ce qui n'a pu être pratiqué. Nous ne signalons ce cas qu'à titre d'indication.

B. — *Épanchements méningés.*

Nous n'avons que peu d'observations de cet ordre.

Dans un cas de méningite cérébro-spinale non tuberculeuse de l'adulte, le liquide méningé donne une réaction négative à 1 p. 5.

Deux liquides de méningite tuberculeuse chez l'enfant[1] n'ont donné aucune réaction à 1 p. 5.

Un liquide de méningite tuberculeuse de l'adulte recueilli à l'autopsie ne nous a donné qu'une réaction partielle à 1 p. 5.

Il semble donc que la séro-réaction tuberculeuse avec les épanchements méningés ne pourra pas être d'un grand secours dans le diagnostic des méningites, mais la question est à reprendre.

Le sang des enfants atteints de méningite ne nous a également donné aucune réaction dans 5 cas. Au contraire, dans 2 cas de méningite tuberculeuse de l'adulte, la séro-réaction avec le sang fut positive (une fois à + 10, une fois à + 5) et nous servit pour le diagnostic.

C. — *Épanchements divers.*

Ces épanchements, au nombre de 25, recueillis pour la plupart dans les services de chirurgie, étaient tuberculeux, non tuberculeux ou suspects :

1. Ces deux liquides, provenant de la clinique infantile à la Charité, nous ont été obligeamment fournis par M. le professeur agrégé Weill.

1° *Épanchements tuberculeux.* — Nous avons obtenu la réaction à 1 p. 5 avec le liquide d'un hydrocèle symptomatique tuberculeux, d'un kyste du genou tuberculeux, d'une hydarthrose tuberculeuse ; et une réaction seulement incomplète avec le liquide d'une autre hydarthrose tuberculeuse (inoculation positive au cobaye).

La séro-réaction a été négative avec le sérum obtenu par centrifugation du pus d'un abcès froid ;

2° *Épanchements non tuberculeux.* — La séro-réaction a été négative avec quatre liquides d'hydrocèle, trois liquides d'hydarthrose non tuberculeuse (blennorrhagique, rhumatismale chronique, streptococcique), deux liquides de kystes de l'ovaire, un liquide citrin contenu d'un goître kystique, un liquide séreux pris dans un épiplocèle.

3° *Épanchements suspects de tuberculose.* — La séro-réaction a été négative dans un cas d'hydrocèle peut-être symptomatique, ébauchée dans un cas d'hémarthrose (guérison, inoculation négative au cobaye), un cas d'hydarthrose de rhumatisme chronique peut-être tuberculeux (inoculation négative au cobaye), et un cas de kyste du genou. Elle a été positive à 1 p. 5 dans deux cas de kystes du genou, un cas de kyste du poignet, et positive à 1 p. 10 dans un cas d'hydarthrose inflammatoire du genou et un cas de kyste du genou.

Dans toutes ces observations où la séro-réaction a été faite avec ces sérosités, il y avait des probabilités en faveur de la tuberculose sans qu'aucun signe décisif ait pu trancher la question.

IV. — PLEURÉSIES ET PÉRITONITES EXPÉRIMENTALES

Pour contrôler et compléter nos observations humaines, nous avons cherché le pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch, des épanchements produits expérimentalement chez l'animal et dont la nature tuberculeuse ou non était connue de façon certaine.

A. — *Épanchements tuberculeux.*

Nous avons employé pour l'inoculation, soit des cultures très virulentes, soit des cultures très atténuées.

1° *Épanchements produits par des cultures très peu virulentes.* — a) *Cobayes.* — Chez deux cobayes tuberculisés par inoculation sous-cutanée de cultures tuberculeuses très atténuées, nous avons pu produire des épanchements de la plèvre et du péritoine.

Chez un de ces cobayes, le sang, le liquide pleural et le liquide péritonéal agglutinaient très fortement à 1 p. 20.

Chez l'autre, le sang n'agglutinait qu'à 1 p. 10, tandis que le liquide péritonéal avait un pouvoir agglutinant de 1 p. 20.

b) *Chiens*[1]. — C'est surtout sur les chiens que nous avons expérimenté, l'inoculation intra-pleurale donnant très facilement une pleurésie séro-fibrineuse ou hémorrhagique.

L'inoculation a été faite constamment dans la plèvre; elle a presque toujours produit un épanchement séro-fibrineux et des fausses membranes tuberculeuses renfermant de nombreux bacilles de Koch; jamais de lésions parenchymateuses.

Le plus souvent, ces pleurésies ont évolué vers la guérison spontanée, ce qui nous a permis d'observer longtemps ces animaux.

Le pouvoir agglutinant provoqué par ce genre d'infection a presque toujours été très élevé.

Voici l'histoire des deux animaux qui ont survécu le plus longtemps :

CHIEN I, inoculé le 18 juin 1898. — Au bout de 1 mois et de 3 mois le P. A. (1) dépasse 1 p. 30 (il n'est pas recherché au delà de ce chiffre); au bout de 4 mois, il est de 1 p. 600; au bout de 6 mois, il est de 1 p. 150.

L'autopsie pratiquée 1 mois après ne montre, comme résultat éloigné de l'inoculation, qu'une petite adhérence pleurale; pas de tuberculose des organes.

Il est remarquable de constater un P. A. très élevé 4 mois et 6 mois après l'inoculation, à un moment où les lésions pleurales étaient complètement guéries et réduites à la petite adhérence observée à l'autopsie.

1. Ces expériences ont déjà été publiées dans l'article : S. ARLOING et P. COURMONT, Des causes qui modifient le développement du pouvoir agglutinant dans le sang des sujets rendus expérimentalement tuberculeux (*Journ. de physiol. et pathol. générale*, n° 1, 1900).

CHIEN II, inoculé le 16 juin 1898. — Au bout de 1 mois le P. A. dépasse 1 p. 30; au bout de 6 mois, il est de 1 p. 200; au bout de 7 mois, il est de 1 p. 20; au bout de 12 mois, il est de 1 p. 20.

L'autopsie faite au bout de 13 mois (l'animal bien portant est sacrifié) ne révèle aucune lésion séreuse ni viscérale.

L'histoire de ces deux chiens, surtout du premier, montre combien un pouvoir agglutinant élevé peut persister longtemps (1 p. 600 au bout de 4 mois), même à un moment où l'on ne pouvait constater aucun symptôme morbide chez l'animal, et où les lésions étaient certainement guéries ou du moins très minimes.

Les observations suivantes montrent, d'autre part, combien le pouvoir agglutinant atteint rapidement à un taux élevé.

CHIEN III, inoculé le 31 décembre 1898. Pouvoir agglutinant normal du sang, 1 p. 15. — Au bout de 15 jours, fièvre modérée, épanchement hémorrhagique de la plèvre sans symptômes extérieurs alarmants. Le pouvoir agglutinant du sang et du liquide pleural est de 1 p. 300. 15 jours après, le chien meurt d'une pneumonie surajoutée; à l'autopsie : pneumonie, pleurésie hémorrhagique tuberculeuse avec fausses membranes où il est facile de déceler de nombreux bacilles de Koch.

Les trois chiens suivants font partie d'une même expérience et ont été inoculés le même jour, 28 novembre 1899, dans les mêmes conditions.

CHIEN IV. — Pouvoir agglutinant normal, 1 p. 5. Dix jours après l'inoculation, le pouvoir agglutinant du sang est 1 p. 200. L'animal a une fièvre modérée, de la diarrhée, un peu de parésie du train postérieur. 20 jours après l'inoculation, état un peu amélioré; on ponctionne la plèvre sans succès. Pouvoir agglutinant du sang, 1 p. 600.

CHIEN V. — Pouvoir agglutinant normal, 1 p. 10. Dix jours après l'inoculation, une ponction pleurale montre l'existence d'une pleurésie légèrement hémorrhagique. Fièvre modérée. Pas d'autre signe morbide qu'un peu de dyspnée. Le pouvoir agglutinant du sang est de 1 p. 600, celui du liquide pleural, 1 p. 300.

20 jours après l'inoculation, mêmes symptômes; on retire de la plèvre 120 centimètres cubes d'un liquide rosé. Pouvoir agglutinant du sang et du liquide pleural, 1 p. 600. Actuellement le chien est vivant et bien portant.

CHIEN VI. — Pouvoir agglutinant normal, 1 p. 15. Dix jours après l'inoculation, fièvre modérée, pas d'autre symptôme morbide qu'une

dyspnée très accusée. On ponctionne la plèvre et on retire 60 centimètres cubes d'un liquide jaune sale.

Le pouvoir agglutinant est de 1 p. 100 dans le sang et le liquide pleural.

20 jours après l'inoculation, même état. On retire de la plèvre un liquide séro-purulent.

Le pouvoir agglutinant du sang est de 1 p. 500; celui du liquide pleural, de 1 p. 800.

Actuellement le chien est vivant et bien portant.

Il est remarquable de voir l'inoculation intra-pleurale de tuberculose atténuée, déterminer d'une façon aussi constante un *pouvoir agglutinant élevé* qui atteint souvent **1 p. 500** dans le premier mois qui suit l'inoculation. L'affection pleurale évolue, d'ailleurs, sans gravité, et, sauf complications, la guérison survient régulièrement.

2° *Épanchements produits par inoculation de cultures de tuberculose très virulentes.* — Les résultats ici sont bien différents des précédents. Sur quatre chiens (chiens VII, VIII, IX, X), inoculés dans les mêmes conditions que les autres, quatre sont morts en moins de 1 mois (l'un en 15 jours, deux en 20 jours, le dernier en 35 jours). L'autopsie montrait des lésions généralisées aux deux plèvres, au péricarde, quelquefois au péritoine et une fois au poumon.

Pendant la vie et au moment de l'autopsie, ni le sang, ni le liquide pleural n'ont présenté un pouvoir agglutinant supérieur à celui du sérum de l'animal avant l'inoculation.

En somme, par inoculation intra-pleurale de cultures très virulentes, nous avons tué quatre chiens en un temps qui n'a pas dépassé 35 jours et *nous n'avons jamais constaté la réaction agglutinante si facile à obtenir à un taux élevé avec les cultures atténuées.*

3° En dehors de ces expériences, nous en avons fait deux autres dans des buts spéciaux.

CHIEN XI [1]. — *Inoculation intra-pleurale d'une culture très virulente à un chien dont le sang présentait un pouvoir agglutinant élevé.* — Par inoculations sous-cutanées de cultures atténuées de bacille de Koch,

1. Cette expérience a été publiée et discutée dans la note : S. ARLOING et P. COURMONT, De l'abaissement du pouvoir agglutinant des humeurs d'animaux tuberculeux sous l'influence d'une inoculation de tuberculose très virulente (*Soc. de Biol.*, nov. 1900).

nous avions communiqué au sérum de ce chien un pouvoir agglutinant persistant de + 400. Le 1er septembre 1900, nous lui inoculons dans la plèvre 18 centimètres cubes d'une émulsion très chargée de culture virulente. Deux jours après, le pouvoir agglutinant du sang est de + 600 (augmenté), celui du liquide pleural est de + 200 seulement. Vingt-cinq jours après l'inoculation, le chien meurt et son sang n'agglutine plus qu'à + 150 et son liquide pleural à + 50.

La virulence de l'infection locale et générale avait donc rapidement diminué le pouvoir agglutinant du sang et surtout celui de la sérosité pleurale.

Nous avons, dans cette expérience, exactement les résultats inverses de ceux des expériences sur les chiens V et VI, ou après inoculation d'une tuberculose atténuée, le pouvoir agglutinant de la sérosité pleurale est au maximum au bout de 20 jours et dépasse même le pouvoir agglutinant du sang.

L'autre expérience était destinée à chercher si, réciproquement, sous l'influence d'une irritation et d'une inflammation pleurale intense de nature non tuberculeuse, le pouvoir agglutinant du sang et de la sérosité pleurale diminuait comme dans l'expérience XI.

Chien XII. — Un chien dont nous avions rendu le sang agglutinant à + 300 comme pour le chien XI, fut inoculé dans la plèvre avec 8 centimètres cubes de culture de staphylocoque doré après brûlure locale de la plèvre par de l'acide chlorhydrique dilué. 6 jours après, le chien mourait. L'épanchement pleural séro-purulent ainsi produit agglutinait le bacille de Koch à + 300, au même degré que le sang de la circulation générale.

Cette expérience semble prouver deux choses : 1° sous l'influence d'une irritation et d'une inflammation intense comme celles que nous avons produites, le pouvoir agglutinant peut passer du sang à la sérosité pleurale, même si l'épanchement n'est pas tuberculeux ; 2° si dans l'expérience sur le chien XI, le pouvoir agglutinant du liquide pleural est demeuré inférieur à celui du sang, et si le pouvoir agglutinant a progressivement diminué jusqu'à la mort, cela tient bien à la nature spécifique de l'infection pleurale très virulente, puisque les résultats n'ont pas été les mêmes dans l'expérience avec inoculation de staphylocoques.

B. — *Épanchements non tuberculeux.*

Nous avons cherché la séro-réaction tuberculeuse avec la sérosité de :

4 pleurésies diphtériques chez le cobaye;
1 pleurésie à bacilles d'Eberth;
1 pleurésie à bacilles indéterminés;
3 pleurésies septicémiques chez le lapin.

Dans aucun cas nous ne l'avons trouvée positive.

V. — RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1° Les faits.

Si nous résumons l'ensemble des faits que nous avons observés depuis deux ans, nous obtenons les résultats suivants avec les liquides séreux.

A. *Épanchements sûrement tuberculeux.* — 1° *Chez l'homme.*

En tout : 51 épanchements tuberculeux.

a) *Pleurésies.* Sur 31 cas, avec le liquide pleural, 3 cas à séro-réaction positive, 28 cas à réaction négative. Sur ces 8 cas négatifs, 6 concernent des formes mortelles où le diagnostic clinique était en général facile; sur les 23 cas positifs, 4 seulement sont des cas mortels. Si l'on ne considère que les cas suivis de guérison ou d'amélioration, tous, sauf un (94 p. 100), ont donné une séro-réaction positive.

Les cas à réaction forte (1 p. 10 ou 1 p. 20) ont tous guéri.

Dans 2 cas de pleurésie purulente : séro-réaction négative.

Avec le sérum sanguin, les résultats sont analogues quoique non toujours parallèles :

Les tuberculeux cachectiques n'agglutinent souvent pas; les pleurétiques qui guérissent ont le plus souvent une séro-réaction positive et souvent forte.

La séro-réaction sanguine est le plus souvent égale à la séro-réaction pleurale; elle est parfois plus forte ou plus faible que celle-ci.

b) *Péritonites.* 13 cas; 11 séro-réactions positives.

c) *Méningites.* 3 cas; 2 réactions négatives, une réaction faible.

Avec le sérum sanguin, résultats positifs chez 2 adultes, négatifs chez 5 enfants.

d) *Épanchements divers.* 4 cas : 3 résultats positifs et un négatif (pus d'abcès froid).

2° *Chez l'animal. a*) Dans les épanchements expérimentaux par inoculation d'une tuberculose virulente : séro-réaction presque toujours négative, mort certaine.

b) Au contraire par inoculation d'une tuberculose très peu virulente : séro-réaction toujours positive, pouvant s'élever à **1 p. 20** chez le cobaye, à **1 p. 600** chez le chien: chez ce dernier, survie presque constante.

c) Enfin, chez un chien dont les humeurs sont déjà fortement agglutinantes : abaissement progressif du pouvoir agglutinant pleural par l'inoculation intra-pleurale de la tuberculose très virulente.

B. *Épanchements sûrement non-tuberculeux.* — 1° Chez l'homme. 58 cas : 58 réactions négatives.

2° Chez l'animal, 9 cas : 9 réactions négatives.

C. *Épanchements suspects de tuberculose*, chez l'homme.

Pleurésies, 16 cas : 13 réactions positives.

Divers. 10 cas : 6 réactions positives.

2° Interprétation et applications.

Nous ne voulons apporter ici que quelques réflexions très brèves.

1. Le point de vue le plus intéressant est celui des *rapports entre la gravité de la tuberculose des séreuses, clinique ou expérimentale, et la fréquence et l'intensité de la séro-réaction.* Comme nous l'avons démontré expérimentalement avec M. Arloing[1], il y a un rapport inverse, d'une part entre la gravité des lésions tuberculeuses, fonction de la viru-

1. « Des causes qui modifient le pouvoir agglutinant dans le sang des sujets expérimentalement tuberculeux » (*Journal de physiol. et pathol. générale*, janvier 1900, par MM. S. Arloing et Paul Courmont).

lence du bacille et de la réceptivité du terrain, et d'autre part l'intensité du pouvoir agglutinant du sang.

Toutes les recherches publiées depuis 1898 par M. Arloing et nous-même au sujet des tuberculoses viscérales humaines concordent à ce sujet. MM. Mongour et Buard (de Bordeaux), Bendix (de Berlin) apportent aussi des faits très probants dans le même sens.

Les expériences sur les animaux (notamment celle du chien XI) et les résultats cliniques que nous mentionnons ici confirment pleinement ces vues pour ce qui concerne la tuberculose des séreuses et très spécialement les pleurésies tuberculeuses séro-fibrineuses.

Les pleurésies graves ou mortelles, humaines ou expérimentales, ne donnent qu'une séro-réaction très faible ou le plus souvent négative. Au contraire les pleurésies bénignes et curables de l'homme, ou produites chez l'animal par un virus tuberculeux très atténué, donnent à peu près toujours une séro-réaction positive et souvent d'autant plus élevée que la maladie est moins grave.

Enfin, chez un animal possédant déjà le pouvoir agglutinant (chien XI), nous avons pu, par inoculation d'une tuberculose très virulente, déterminer une pleurésie dont le liquide présenta un pouvoir agglutinant de plus en plus faible jusqu'à la mort, à l'inverse de ce qui se passe dans les pleurésies par virus atténué.

Une autre présomption en faveur de cette théorie se trouve d'ailleurs dans l'évolution de l'intensité du pouvoir agglutinant des liquides pleurétiques au cours de la maladie chez l'homme. Dans les cas qui guérissent, la séro-réaction pleurale est souvent plus forte à la fin de la maladie, au moment où se dessine la guérison et où l'épanchement se résorbe. Un exemple typique en est fourni par les observations III et XIV de notre tableau I. De même dans plusieurs cas (obs. I, II, III, IV, VIII, XIV) on voit au cours des pleurésies *a frigore* le pouvoir agglutinant du sang s'élever progressivement à mesure que le malade se rapproche de la guérison.

Nos recherches sur la fièvre typhoïde, celles de Bezançon

et Griffon[1] sur l'agglutination du pneumocoque, pour ne parler que des plus récentes, montrent d'ailleurs que ce n'est point là un fait spécial à la tuberculose, et que, dans un grand nombre de maladies infectieuses chez l'homme, la réaction agglutinante est très souvent en raison inverse de la gravité de l'infection.

Pouvons-nous aller plus loin que ces conclusions théoriques et appliquer aux inflammations tuberculeuses des séreuses, la *notion de séro-pronostic* que nous avons soutenue pour la fièvre typhoïde[2] ?

Il semble bien que, toutes choses égales d'ailleurs, une séro-réaction élevée du liquide pleural soit un indice d'une pleurésie bénigne et curable, et cela d'autant plus que cette séro-réaction est plus précoce. Réciproquement et en général, aux réactions négatives correspondront surtout les cas graves et mortels, et cela d'autant plus que la séro-réaction est absente à une période plus avancée de la maladie. Mais il est bien certain qu'entre ces deux extrêmes se placeront toute une catégorie de faits où la séro-réaction, positive mais de faible intensité, ne sera pas d'une grande signification pour le pronostic de la maladie. D'ailleurs une séro-réaction négative au début peut devenir positive ensuite lorsque se dessine la guérison comme dans l'observation XIV. Ce serait donc surtout, lorsque cela est possible, par des mensurations répétées du pouvoir agglutinant pleural qu'on arriverait à des données intéressantes.

Enfin il ne faut pas oublier que, pour nous, l'intensité de la séro-réaction du liquide pleural ne donne de renseignements que sur l'évolution de la lésion locale, de la pleurésie, et que le pronostic général peut dépendre d'une série d'autres facteurs, état général, état des poumons, etc.

Il est vrai que la séro-réaction avec le sérum sanguin pourrait fournir des données intéressantes sur ces derniers points. Ce serait donc, si nos prévisions se confirment, par

1. *Thèse* de Griffon, Paris, 1900. L'agglutination du pneumocoque.

2. P. Courmont. Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques. Séro-pronostic (*Thèse*, Lyon, 1897). Courbes agglutinantes chez les typhiques (*Revue de médecine*, 1900).

la recherche de l'intensité du pouvoir agglutinant pleural, de ses variations, et par sa comparaison avec le pouvoir agglutinant du sérum sanguin, qu'on pourrait établir des conclusions pronostiques d'une certaine valeur.

II. Une autre question intéressante est celle du *lieu et du mode de formation de la substance agglutinante des épanchements tuberculeux*. Ce qui se passe dans les autres infections peut nous diriger dans un essai de solution de cette question.

Dans la fièvre typhoïde, on sait que les liquides des séreuses peuvent acquérir la propriété agglutinante comme le sang de la circulation générale[1], mais à des degrés très variables.

Tantôt il s'agit d'un simple exsudat passif (hydrothorax, sérosité normale des séreuses), tantôt d'un exsudat inflammatoire dû à des microbes autres que le bacille spécifique[2], le bacille d'Eberth.

Dans ces deux cas, on admet qu'il y a au niveau des séreuses une transsudation plus ou moins active de la substance agglutinante du sang; mais celle-ci ne passe ordinairement pas en aussi grande proportion qu'elle existe dans le sang; elle peut même être complètement absente dans ces sérosités[3].

Quant aux cas de pleurésies ou d'épanchement à bacilles d'Eberth chez les typhiques, le pouvoir agglutinant est tantôt absolument nul[4], tantôt plus ou moins élevé, parfois plus élevé que celui du sang de la circulation générale, comme l'a montré M. Achard[5].

1. Voir WIDAL et SICARD, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, mai 1897. — ACHARD, *Soc. de Biol.* et *Soc. méd. des hôpitaux*, 1897. *Semaine médicale*, 15 octobre 1898 : Les Pleurésies typhoïdiques, etc. P. COURMONT. *Soc. de Biol.*, mars 1898.

2. Voir P. COURMONT et MARTIN, Fièvre typhoïde avec complications pleuro-pulmonaires pneumococciques (*Lyon médical*, 7 mars 1897).

3. Voir ACHARD, *loc. cit.* WIDAL et SICARD. *Soc. de méd. des hôp.*, 1897.

4. Voir par exemple MÉNÉTRIER *Soc. de méd. des hôp. de Paris*, 1897. SCHNEIDER, Deux cas de localisation secondaire du bacille d'Eberth (*Presse médicale*, 7 juillet 1898).

5. Voir ACHARD (*Sem. médicale*, 1898) ; — P. COURMONT, Répartition, formation et destruction de la substance agglutinante dans l'organisme des typhiques (*Province med.*, mars 1898).

Pour nous, dans tous ces cas où la séreuse est infectée par le bacille spécifique, l'intensité de la séro-réaction du liquide pleural dépend non seulement de la transsudation du pouvoir agglutinant du sang, mais encore de deux autres facteurs : la réaction de la séreuse d'une part, d'autre part l'action du bacille sur la substance agglutinante spécifique.

Nous avons montré que, *in vitro*, le développement du bacille d'Eberth dans un sérum spécifique agglutinant peut diminuer et détruire cette substance agglutinante[1], et mes recherches sur ce point ont été confirmées depuis. Il est probable qu'un phénomène de même genre se passe dans la plèvre, ce qui expliquerait les cas de présence du bacille d'Eberth dans les séreuses avec séro-réaction négative.

Mais la séreuse réagit à son tour, et il semble qu'elle puisse sécréter en quelque sorte, peut-être former, *in loco*, de la substance agglutinante, puisque celle-ci peut s'y rencontrer en plus grande abondance que dans le sang, par exemple dans le cas de M. Achard.

Il semble que toutes ces notions soient applicables aux épanchements tuberculeux ou non des séreuses.

Dans les épanchements secondaires, de nature non tuberculeuse, chez les tuberculeux, le liquide séreux ne paraît pas acquérir le pouvoir agglutinant, que cela soit dû au peu d'élévation du pouvoir agglutinant du sang, ou aux conditions de la transsudation séreuse. Cependant nos observations sur ce point (trois seulement) ne sont pas suffisantes pour trancher absolument la question, et notre dernière expérience sur le chien montre, qu'au moins dans certaines conditions expérimentales, avec une forte lésion pleurale et une transsudation sanguine, le pouvoir agglutinant du sang peut passer à la sérosité pleurale.

Mais le point le plus intéressant est celui des épanchements de nature tuberculeuse, primitifs et secondaires.

De même que pour les pleurésies à bacille d'Eberth, le pouvoir agglutinant du liquide séreux des pleurésies tuberculeuses peut être égal, inférieur ou supérieur à celui du sang.

1. P. Courmont, Disparition de la substance agglutinante des humeurs des typhiques lorsqu'on y cultive le bacille d'Eberth (*Soc. de Biol.*, 27 mars 1897).

Pour expliquer les cas où la séro-réaction est plus élevée dans le liquide pleural, il nous semble que l'hypothèse la plus rationnelle est d'admettre que, dans la séreuse elle-même, il peut produire *in loco* de la substance agglutinante. On ne voit pas autrement comment le liquide pleural pourrait acquérir un pouvoir agglutinant plus élevé que celui du sang ou même que celui-ci ne possède pas. La meilleure preuve est, par exemple, le cas de l'observation XX où la sérosité était agglutinante, alors que le sérum sanguin ne l'était pas du tout.

Et dès lors, il est bien probable que cette formation ou cette accumulation *in loco* de substance agglutinante, est due à une réaction défensive de la séreuse qui tend à se produire à des degrés d'ailleurs très variables.

Lorsque au contraire le pouvoir agglutinant du liquide séreux est inférieur à celui du sang, cela peut tenir à ce que la séreuse infectée réagit mal contre l'infection, ou bien à ce que le bacille empêche la formation ou l'accumulation de la substance agglutinante *in loco*.

On conçoit dès lors pourquoi la séro-réaction est intense, surtout lorsque l'ensemble des défenses organiques locales l'emportent sur l'infection (pleurésies bénignes et curables) et au moment de la guérison; et pourquoi réciproquement elle est en général peu accusée ou absente lorsque le bacille est spécialement virulent et dans les cas graves et mortels.

III. *Séro-diagnostic*. —Quoi qu'il en soit au point de vue théorique, nos recherches montrent que le séro-diagnostic des épanchements séreux tuberculeux peut rendre de grands services en clinique.

Au point de vue pratique, il est plus rapide que tous les autres procédés de diagnostic (culture ou inoculation) et de plus, absolument inoffensif pour le malade.

Toute la question repose donc sur le degré de probabilité qu'il peut donner dans la discussion du diagnostic.

La solution de cette question se trouve résolue en grande partie, croyons-nous, par les faits que nous apportons dans ce mémoire et dans les propositions suivantes :

1° Les liquides séreux non tuberculeux n'agglutinent pas le bacille de Koch à 1 p. 5, dans les conditions que nous avons indiquées;

2° La plupart des liquides séreux tuberculeux agglutinent le bacille de Koch de 1 p. 5 à 1 p. 20;

3° Un certain nombre de liquides séreux tuberculeux peuvent ne pas donner une séro-réaction positive, même à 1 p. 5. *En général*, ces derniers faits concernent les cas graves ou mortels, à lésions spécialement virulentes, ou évoluant chez les tuberculeux à la dernière période.

Cependant, dans certaines pleurésies tuberculeuses bénignes, la séro-réaction pleurale, peut être absente au début, et ne devenir positive qu'au bout d'un certain temps, en général vers la guérison;

4° Le pouvoir agglutinant du sang n'est pas toujours égal à celui des sérosités; il peut être plus ou moins élevé et exister en l'absence de celui de la sérosité et réciproquement;

5° Dans les cas favorables, le pouvoir agglutinant, soit de la sérosité, soit du sang, peut s'élever progressivement;

6° L'étude des épanchements des séreuses produits expérimentalement chez les animaux, confirme toutes ces notions acquises par celle des observations humaines.

Par conséquent, en pratique :

a) Une séro-réaction nettement positive, à partir de 1 p. 5, avec un liquide séreux, constitue un signe de très grande valeur en faveur de la nature tuberculeuse de l'épanchement;

b) Une séro-réaction négative ne constitue qu'une présomption contre le diagnostic de tuberculose;

Dans ce cas il faudra répéter la recherche de la séro-réaction;

c) La recherche du pouvoir agglutinant du sang et de son intensité, fournira des données intéressantes à comparer à celles de la séro-réaction pleurale.

Le séro-diagnostic général viendra souvent compléter ainsi le séro-diagnostic local et réciproquement.

II

SUR L'HISTOLOGIE DE LA RATE AU COURS DES ÉTATS INFECTIEUX

PAR

M. DOMINICI

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. MALASSEZ AU COLLÈGE DE FRANCE ET DU LABORATOIRE DU Dr LEREDDE A L'HOPITAL SAINT-LOUIS.)

(PLANCHES XIV, XV ET XVI)

I. — DIVISION DU SUJET

Dans l'article dont la publication vient de précéder celle du mémoire actuel, j'ai esquissé à grands traits le tableau histologique de la rate du lapin adulte envisagée à l'état normal [1].

Dans le présent mémoire et dans celui qui lui succédera, je décrirai les remaniements profonds que subit le territoire splénique sous l'influence de l'infection due au bacille d'Eberth et de l'anémie provoquée par hémorrhagies répétées sans m'attarder à décrire longuement les conditions d'expérience.

En effet, l'expérimentation, dans cette partie de mes travaux, ne nécessite pas une mise au point particulièrement rigoureuse, elle représente non pas l'*objet de la recherche*, mais *un procédé d'investigation* adapté à une étude d'histologie générale.

Si les résultats obtenus par nous permettent de mieux comprendre le complexus histologique que représente la

1. Voir ces *Archives*, sept. 1900, p. 563.

rate, les homologies existant entre sa structure et celle d'autres organes, et enfin le mécanisme de ses transformations anatomo-pathologiques fondamentales, nous aurons atteint notre but.

Mais les résultats en question peuvent être rapprochés de ceux que fournit l'examen du sang et de la moelle osseuse, pratiqué dans les mêmes circonstances.

Je serai donc amené à faire quelques allusions aux modifications concomitantes des territoires, sanguin et médullaire, dont les réactions sont associées à celles de la rate.

Je ne saurais non plus aborder le sujet du mémoire actuel sans rappeler quelques-uns des points fondamentaux de la structure de ce viscère. C'est :

1° La présence de manchons d'un tissu identique à celui des follicules des ganglions, engainant artères et artérioles de la rate, et formant ses follicules de Malpighi, ses cordons folliculaires ;

2° L'existence d'une pulpe à structure caverneuse sanguine enrobant le tissu précédent;

3° La migration normale dans la pulpe splénique d'éléments sanguins apportés par les artères spléniques, d'éléments lymphatiques dérivant des follicules de Malpighi et des cordons folliculaires;

4° La répartition de macrophages[1] dans toute l'étendue de la rate où ils vivent à des états morphologiques variés;

5° La persistance dans la pulpe splénique d'hématies nucléées (en proportions minimes à vrai dire comme le fait remarquer Ehrlich).

Tel est le terrain dont nous allons suivre les modifications anatomo-pathologiques au cours de l'état infectieux. Mais de quelle variété d'état infectieux s'agit-il?

L'infection est provoquée par injection dans le système

1. Sous le nom de Macrophage je décrirai toute cellule mobile ou mobilisable douée de la propriété d'englober et de digérer d'autres éléments figurés de l'organisme. Est-il besoin de rappeler que Metschnikoff a opposé le premier le terme de Macrophage à celui de Microphage, désignant sous cette dernière dénomination le leucocyte polynucléaire destructeur de microbes, après avoir reconnu avec une admirable justesse les rôles différents des deux variétés cellulaires.

circulatoire du lapin adulte de bouillon de culture de bacille d'Eberth, à virulence connue. La virulence de l'agent infectieux, les doses de bouillon de culture injecté sont telles que la septicémie ne peut déterminer la mort. En général, l'animal a recouvré les apparences ordinaires de la santé 24 heures après la première inoculation.

Les rates des animaux infectés ont été examinées dans les circonstances suivantes :

1° De 8 heures à 24 heures après une première inoculation de bouillon de culture de bacille d'Eberth injecté à la dose de 1/2 centimètre cube à 1 centim. cube 1/2 (8 cas);

2° De 12 à 14 jours après une série d'inoculations de bouillon de culture de bacille d'Eberth, pratiquées à la dose de 1/2 centimètre cube à 1 centim. cube 1/2 dans le tissu cellulaire sous-cutané d'abord, le système veineux ensuite (4 cas).

Un lapin ayant subi l'inoculation intra-veineuse de bouillon de culture de bacille d'Eberth, quel peut être l'état de la rate de cet animal ?

Une tuméfaction considérable telle que le volume de l'organe est souvent quintuplé, un aspect rouge violacé, l'écoulement abondant de sang à la coupe, voilà ce qui nous frappera à première vue. Examinons à un faible grossissement la surface de section du viscère après fixation et coloration (éosine orange-toluidine), et nous apercevrons les follicules clairsemés sur un fond rougeâtre qui est le champ de la pulpe considérablement agrandi.

Évidemment, l'organe est en état de congestion intense. Mais cette congestion n'est qu'un des symptômes d'un état anatomo-pathologique complexe, l'inflammation franche aiguë, ce que démontre le plus sommaire des examens histologiques. Alors se dévoilent non plus de simples troubles circulatoires, mais des réactions intenses modifiant la structure des deux grands tissus constitutifs de la rate, le tissu lymphoïde, le tissu vasculaire sanguin, bouleversant ses deux grands départements folliculaire et pulpaire, atteignant la capsule elle-même.

Néanmoins si nous assimilons, suivant la comparaison

classique, l'inflammation provoquée par un agent infectieux à une lutte se passant entre les éléments figurés de l'organisme d'une part, et les agents pathogènes d'autre part, le champ de bataille principal sera ici la région de la pulpe.

Elle est le carrefour où s'amassent hématies et polynucléaires déversés par les artères folliculaires, où se groupent leurs éléments destructeurs, les macrophages, où essaiment les cellules et organites issus des zones folliculaires.

En effet, les follicules participent au processus réactionnel, ce que démontre l'extension de leur aire d'occupation, les mitoses dont ils sont le siège (Martinotti, Barbacci, Bezançon, etc.). Mononucléaires basophiles, plasmazellen, globulins de Donné mobilisés, vont rejoindre dans la pulpe ceux de leurs congénères qui les y précédaient ainsi que les macrophages et les éléments sanguins : hématies et polynucléaires. Ils s'y multiplient ou s'y détruisent, puis avec les produits de transformation des éléments figurés du sang, ils sont drainés partiellement par les veines de la pulpe. voies de dérivation communes à la circulation sanguine et lymphatique de la rate, et finalement charriés vers le foie.

En un mot, ayant à décrire un état inflammatoire de la rate, nous commencerons par étudier l'apport des hématies et des leucocytes du sang et leurs transformations, puis les réactions du tissu propre de l'organe envisagé dans ses éléments mobiles et ses éléments fixes.

II. — SEPTICÉMIE EBERTHIENNE. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA RATE, DU SANG ET DE LA MOELLE OSSEUSE AU COURS DE L'INFECTION RÉCENTE ET DE L'INFECTION PROLONGÉE.

A. INFECTION RÉCENTE. — 1° *Phénomènes d'apport. Étude des polynucléaires et des hématies immigrés dans la rate.* — Examinons la rate entre la 7ᵉ et la 24ᵉ heure suivant le début de la septicémie eberthienne.

En général, hématies et polynucléaires neutrophiles (amphophiles) sont vers la 20ᵉ heure accumulés en grande quantité dans les sinus veineux et les aréoles du tissu lacu-

naire de la pulpe, en proportion moindre dans les capillaires et les mailles du tissu réticulé folliculaire et enfin dans l'épaisseur de la capsule.

Quel est l'aspect de ces éléments sanguins? Il est des plus variables, car ils sont soumis à un double processus, l'un irritatif, l'autre destructif; en ce qui concerne les leucocytes, cellules actives; hématolytique en ce qui concerne les hématies organites passifs.

POLYNUCLÉAIRES

a) *Phénomènes de réaction.* — C'est le noyau qui manifeste l'état d'éréthisme des polynucléaires importés dans la rate. Le nombre de ses renflements augmente. Il est formé de segments plus nombreux et plus rapprochés qu'à l'état normal, de sorte qu'il semble s'enrouler sur lui-même. Parfois cependant ce noyau se déroule, une de ses extrémités atteint la périphérie du corps du leucocyte, elle peut même la franchir et saillir plus ou moins loin en dehors du corps du globule blanc.

Le noyau est capable non seulement de se dérouler complètement, mais encore d'étirer ses minces filaments d'union intersegmentaires. Ainsi apparaît un long boyau très chromatophile, ramifié, dont les extrémités sont légèrement renflées, tentaculiformes, aspect permettant de le différencier d'éléments similaires appelés chromatocytes par Segall. (Cellules conjonctives déformées, clasmatocytes, etc.)

Si le corps du polynucléaire participe à cet étirement du noyau, il sera reconnaissable à des amas de granulations devenues acidophiles (pseudo-éosinophiles) et disposés par petits groupes dont chacun entoure en général un renflement nucléaire. Cette disposition n'est pas très fréquente. On la rencontre surtout au voisinage de la capsule ou dans l'intérieur de cette enveloppe, là où les polynucléaires s'insinuent dans des espaces interfasciculaires à parois relativement étroites.

b) *Processus histolytique.* — Ce processus est caractérisé par la *leucocytolyse* proprement dite, par la production de *produits de transformation.*

α) *Leucocytolyse.* — La majorité des leucocytes à noyau polymorphe inclus dans la rate à cette période de l'état infectieux semble vouée à la destruction, et la leucocytolyse est essentiellement fonction de l'activité des macrophages.

Elle s'effectue suivant le processus de plasmolyse et de karyolyse métachromatiques[1].

Examinons la planche XIV montrant de nombreux polynucléaires neutrophiles (amphophiles d'Ehrlich) en voie de destruction au sein de la pulpe splénique d'un lapin en puissance de septicémie eberthienne. (Coloration par éosine-orange-toluidinblau).

Les granulations neutrophiles devenues franchement acidophiles ont fondu dans le protoplasma. Celui-ci n'est plus transparent clair ou légèrement violacé mais opaque et rouge vif. Ce protoplasma se désagrège peu à peu dans le milieu ambiant en conservant une teinte rose ou rouge vif. C'est là la plasmolyse *métachromatique*.

De son côté, le noyau est peu à peu détruit. La chromatine en est condensée, la coloration par les bleus basiques en est exagérée, les fins connectifs reliant les renflements en sont rompus. Alors le leucocyte à noyau polymorphe ou polynucléaire semble renfermer réellement des noyaux distincts, fragments de noyau en réalité destinés à se désagréger, en formant des boules opaques de taille variable. Ces boules conservent tout d'abord la coloration bleu foncé (toluidinblau), mais celle-ci varie peu à peu au bleu vert foncé, au vert foncé, au vert clair.

Au lieu d'utiliser comme matières tinctoriales l'éosine, l'orange et le bleu de toluidine, servons-nous du picrocarmin et de l'hématéine acide concentrée (pl. XV); alors la désintégration des noyaux leucocytaires se traduira par l'apparition de sphérules violettes correspondant aux boules et aux grains violets, bleus et verts obtenus par action du bleu de toluidine.

1. Ce phénomène a été maintes fois décrit par Metschnikoff, Werigo, Cantacuzène, etc., mais je crois bon d'exposer rapidement les faits, tels qu'ils se présentent à l'examen de mes préparations, car certains détails me paraissent y figurer d'une façon particulièrement précise.

Telles sont les principales manifestations de la karyolyse métachromatique alliée à la plasmolyse.

Il est cependant quelques variantes à la description que nous venons de tracer.

Le corps de tous les globules blancs ne se détruit pas en prenant sous l'action de l'éosine-orange-toluidine la teinte métachromatique rouge. Il peut passer par des teintes rougeâtres, violacées et sombres et ce fait est surtout fréquent chez les leucocytes dont les noyaux sont en état de fonte avancée et rapide. La chromatine dissoute dans le protoplasma ajoute alors son affinité basophile à l'affinité acidophile de celui-ci.

Inversement, la désintégration des globules blancs peut se produire de telle façon que des reliquats de ces éléments se présentent sous l'aspect de petits blocs formés de deux parties l'une rouge vif, l'autre punctiforme verte ou bleu foncé rappelant des corps de provenance identique déjà décrits par Heidenhain, Kultchisky dans la muqueuse intestinale. Les débris formés par les reliquats du protoplasma et du noyau leucocytaire restant conjugués, pourraient être confondus, si l'on n'y prêtait attention, avec des fragments de globules rouges auxquels se superposent incidemment un ou deux grains de chromatine erratiques.

β) *Produits de transformation.* — A cette destruction exagérée des leucocytes correspond une formation plus abondante de dérivés que les travaux de Kossel, de Scherer ont fait connaître en partie (acides lactique, succinique, butyrique, formique, xanthine, hypoxanthine, leucine, acide urique...). Malgré l'intérêt de cette question, nous sommes obligé de la laisser de côté car elle est hors cadre dans ce travail d'histologie. Je ne saurais cependant passer sous silence un des produits de transformation des leucocytes puisqu'il est accessible à nos moyens d'investigation. C'est la production de longs cristaux aciculés, réunis en bottes ou éparpillés au sein des macrophages, sortes d'aiguilles teintées en violet rouge intense (éosine-orange-toluidine). Le macrophage M[6], planche XIV, est typique à ce point de vue.

HÉMATIES

c) *Hématolyse.* — Kölliker le premier décrivit dans la rate des modifications régressives des hématies. C'est un sujet qui a sollicité depuis l'attention d'un nombre considérable d'histologistes. J'insisterai néanmoins sur ce point, car beaucoup de descriptions me paraissent incomplètes ou obscures et, de mon côté, je n'ai nullement la prétention d'épuiser complètement ce sujet.

Les principales altérations me semblent être de 3 ordres. Je les désignerai comme il suit :

Dégénérescence polychromatophile. Désintégration fragmentaire. Désintégration granulo-pigmentaire.

Dégénérescence polychromatophile. — Examinons le grand sinus veineux situé en bas et à gauche de la planche XIV en XIV'.

A côté d'hématies les unes orangées rouges, les autres roses et pâles, pauvres en hémoglobine mais intactes, nous verrons des éléments qui sont eux aussi des globules rouges, mais des globules rouges altérés.

Ils offrent un état comparable à celui qui singularise les hématies mises en contact avec un liquide détruisant partiellement la substance hémoglobinifère (l'alcool au tiers par exemple) (Malassez). Ils sont non plus homogènes mais finement granuleux, ils sont faiblement colorés par l'éosine orange et cette coloration est non plus rose mais grisâtre, gris violet. En effet, au lieu de l'affinité franchement acidophile, leur protoplasma présente une affinité mixte à la fois acidophile et basophile, d'où résulte la teinte gris violet, mélange de bleu et de rouge.

C'est là une variété de dégénérescence polychromatophile[1].

1. Je rappelle que Gabritchewsky a décrit un état anormal du globule rouge auquel il a donné le nom de Polychromatophilie. Ceci signifie que le protoplasma hémoglobinifère en présence d'un mélange tinctorial acide et basique, rouge et bleu par exemple se colore en violet. Au lieu de se teinter uniquement de rouge il a pris une coloration mixte, car il est dans ces circonstances non plus exclusivement acidophile mais de plus basophile. La polychromatophilie appartient à des globules jeunes, dit Gabritchewsky; elle appartient à des globules usés et en dégénérescence, dit Ehrlich. En réalité il existe, comme

Fonte hémoglobique. — Supposons que la substance hémoglobinifère se dissolve complètement. Le globule rouge sera réduit à son squelette. Ces squelettes d'hématies apparaissent en proportion souvent considérables et s'accumulent de préférence dans les grands sinus veineux formant des piles ou des amas irréguliers dont les éléments sont réduits à l'état de petites sphères treillissées à jour ou de simples coques vides plus ou moins plissées.

Désintégration fragmentaire. — L'hématie se fragmente et ses fragments conservent leur hémoglobine à en juger par l'étude des réactions tinctoriales. La délitescence peut être portée à un tel point que dans un espace clos comme celui que représente le macrophage (M. M[7] P. XIV), le centre de la cavité de l'élément soit occupé par une sorte de magma, de bouillie de couleur orangée renfermant l'hémoglobine à l'état liquide ou pâteux. Cet état rappelle celui que M. Metschnikoff a signalé dans les petits macrophages du péritoine du cobaye qui renferment une substance en dissolution comparable à l'hémoglobine.

Mais entre les fragments de globules rouges apparaissent des corps irréguliers, des blocs de pigment ferrugineux. Ici nous n'avons plus sous les yeux des débris de globules rouges, mais des produits de transformation de l'hémoglobine qui peuvent être du reste incorporés au globule lui-même comme cela se voit dans la désintégration granulo-pigmentaire.

Désintégration granulo-pigmentaire. — Des hématies prennent un aspect grenu, elles sont criblées de petites

je le démontrerai ultérieurement, deux variétés de Polychromatophilie du globule rouge.

Dans certains cas, le protoplasma de l'hématie reste homogène, il est polychromatophile à la façon des *hématies nucléées dont le cycle évolutif est encore incomplet.* De tels globules rouges représentent des hématies hâtivement formées par expulsion prématurée du noyau des normoblastes ou des mégaloblastes normaux, *mais dont l'évolution n'est pas terminée. — C'est là la Polychromatophilie de Gabritchewsky,* indépendante de toute dégénérescence. Les éléments sanguins sont polychromatophiles parce que les hématies nucléées dont ils dérivent ont perdu trop tôt leur noyau.

Dans d'autres cas le protoplasma hémoglobinifère de l'hématie est granuleux. — *C'est là la Polychromatophilie de Ehrlich,* accompagnant un état de dégénérescence des globules plus ou moins taré.

aspérités rougeâtres d'aspect cristallin. Artifice de préparation, semble-t-il au premier abord, mais des globules rouges voisins sont intacts et si l'on poursuit cette étude on aperçoit dans certains des éléments ainsi modifiés une transformation des petites aspérités rouges cristallines en grains de pigment ferrugineux dont elles ont la coloration jaune et la réfringence spéciales.

Produits de transformation. — Le produit de transformation essentiel du globule rouge est le pigment ferrugineux. Il se présente sous l'aspect de blocs irréguliers, de grains arrondis ou anguleux, de poussier, de produits solubles.

Blocs, grains ou poussier ont un aspect jaune, jaune brun, une transparence, une réfringence, un éclat métallique permettant de les différencier d'emblée. Ces caractères sont conservés après coloration par éos.-or.-tol., tandis que les débris nucléaires des leucocytes à noyau polymorphe, présentent une teinte variant du bleu foncé au bleu vert et au vert clair foncé. J'avais confondu à une époque ces débris nucléaires qui offrent une réaction pigmentaire avec le pigment ferrugineux. Peut-être existe-t-il du reste des combinaisons de la nucléine de ces fragments de noyaux et du fer mis en liberté[1].

Les masses de pigment ferrugineux présentent au plus haut point la réaction ferrique et le procédé classique de recherche du pigment ocre (Ferro-cyan. de K.HCL) permet d'en déceler la présence, avec une extrême facilité.

Les proportions du fer de la rate sont considérablement accrues et les giganto-phagocytes en sont les centres d'élaboration principaux, de même qu'ils représentent les foyers essentiels de l'hématolyse. Que l'on compare, par exemple, le macrophage M^3 de la planche XV au macrophage M^7 de la planche XIV et la démonstration de ces faits s'imposera. Dans les deux cellules géantes, le même noyau vésiculeux occupe un des bords de l'élément, des hématies s'y montrent les unes

1. Avec M. Desmoulières j'ai pu constater dans les urines d'une femme tuberculeuse à grosse rate l'existence de nucléo-albuminate de fer dans les urines.

à peu près intactes, les autres en voie de dissolution. En M^7, planche XIV, les détritus hémoglobinifères sont agglomérés en un amas central orangé; en M^3, planche XV, le pigment ferrugineux forme une énorme tache centrale.

Mais de même que le macrophage peut renfermer des substances hémoglobinifères à l'état semi-liquide, il peut contenir le pigment ferrugineux à un état de division extrêmement marqué et tel que le ferrocyanure ferrique ainsi produit semble être à l'état de dissolution[1].

Il existe en un mot un véritable balancement entre l'intensité de la destruction des hématies et l'accentuation de la réaction ferrique. Ainsi dans le cas où un giganto-phagocyte renferme des hématies encore peu modifiées, le bord seul du macrophage est légèrement teinté de bleu et d'une façon diffuse par le ferrocyanure ferrique, tous les intermédiaires existant entre ces cas et ceux où de grandes cellules sont bourrées de pigment. Enfin des cellules de petite taille à noyau identique à celui du giganto-phagocyte à protoplasma, uniformément teinté de bleu par le ferrocyanure ferrique. représentent ceux des petits macrophages qui renferment du fer à un état de division extrême. De tels faits ne concordent-ils pas singulièrement avec les recherches de Scherer qui a trouvé le fer à l'état liquide dans la rate?

Mais après avoir confirmé l'opinion des auteurs qui rattachent la production du pigment ferrugineux à la destruction des hématies et à leur remaniement dans les macrophages; après avoir admis, comme certains d'entre eux (Bezançon par exemple), l'exagération de ce processus au cours des états infectieux, j'appellerai l'attention sur les faits suivants.

On peut constater, et en ceci je serai en désaccord avec Denys, que des hématies en état de désintégration granulo-pigmentaire, présentent la réaction ferrique. Dans les globules rouges même réduits à leur squelette, des débris du

1. Sur une observation très juste de M. Letulle, j'ai contrôlé les réactions que m'ont fournies le ferrocyanure de K et l'HCL par celles que peut donner le sulfhydrate d'ammoniaque. . Cette contre-épreuve m'a permis de contrôler l'exactitude des faits que j'avance.

stroma peuvent être saupoudrés de grains bleus de ferrocyanure ferrique ou de sulfure de fer, suivant la réaction cherchée. Ainsi est saisie en pleine évolution la transformation d'une partie de la substance de l'hématie en hémosideine[1].

Le pigment ferrugineux n'est pas contenu exclusivement daus les macrophages. Il appparaît aussi en dehors de ceux-ci dans les sinus veineux. On l'y trouve non seulement sous l'aspect de blocs, de grains, de poussier, mais même à l'état de division extrême ou semi-liquide, ce que démontre l'existence d'effilochures bleuâtres formées par le ferrocyanure ferrique, planche XV.

2° RÉACTION DES ÉLÉMENTS PROPRES DE LA RATE

Les éléments dont nous avons à envisager les modifications sont : *des macrophages, des mononucléaires basophiles, des plasmazellen, des cellules mères de globulins, des cellules fixes.*

MACROPHAGES

Dans ce chapitre, nous inscrivons les macrophages en tête des autres éléments propres de la rate, car nous avons déjà implicitement commencé l'étude de leur activité fonctionnelle, étude liée à celle des modifications des hématies et des polynucléaires.

Leurs réactions méritent du reste une attention toute particulière, en raison de leur intensité et des bouleversements qu'elles déterminent dans le territoire splénique.

Nous étudierons la réaction des macrophages à sa phase d'acmé, puis à sa phase de début.

A. *Réaction à la phase d'acmé.* — Jetons un coup d'œil

1. Quel peut être le sort de cette substance ferrugineuse, si ce n'est d'être transportée dans le foie comme le fait justement remarquer Cantacuzène.

Mais la fonction martiale du foie n'est pas la seule à être aussi partiellement préparée et suractivée en raison de l'état de réaction anormal de la rate. Au fer se joignent les innombrables déchets des globules blancs renfermant glycogène, matières albuminoïdes dissociées en dérivés amidés, phosphorés, soufrés, pigments biliaires plus ou moins toxiques, produits que le foie devra remanier pour fabriquer l'acide urique, etc.

sur la planche XV représentant un fragment de la pulpe d'un lapin adulte tué 20 heures après le début de la septicémie éberthienne. Là le tissu est non seulement infiltré de polynucléaires et d'hématies, mais de plus bourré de macrophages dont certains atteignent une taille colossale.

Ils sont reconnaissables à leurs noyaux spéciaux et à leur contenu pléomorphe.

Leurs noyaux vésiculeux à contour formé par un trait dur, net ou tremblé, rond ou incurvé, renferme en général un nucléole central astériforme duquel rayonnent de fins tractus chromatiniens se rendant à des nucléoles périphériques plus petits, à la capsule nucléaire elle-même.

Le contenu de ces macrophages, nous le connaissons. C'est disposés sans ordre, polynucléaires, neutrophiles et hématies en état d'histolyse et mélangés à leurs débris les cristaux aiculés violets (Éos.-or.-toluid.), les fragments de pigment ferrugineux jaunes ou bruns. En certains points la présence de noyaux vésiculeux entourés de détritus de nature complexe signalera seule la présence des gigantophagocytes dont le contour cellulaire n'est pas toujours reconnaissable. En effet, en raison de leur grande taille, certains d'entre eux occupent sur la surface de section la totalité de l'aire d'un sinus aux parois duquel ils ont accolé leur bord mince (M^3, pl. XIV). Dans ce cas, on croirait avoir sous les yeux la coupe d'un capillaire énormément distendu (M^5, M^4, pl. XIV). En d'autres points (M^7, M^8, M^9, M^{10}, pl. XIV, voir le décalque intercalé dans l'explication des planches) les macrophages se superposent, s'entremêlent, leurs parois semblent avoir éclaté pour laisser échapper le contenu dont ils sont bourrés dans un tissu qui paraît effondré.

Ces phénomènes se passent essentiellement dans la pulpe. Dans le système folliculaire, la réaction des macrophages est aussi des plus manifestes, mais elle se traduit surtout par la présence de gros mononucléaires à noyaux vésiculeux.

Ces mononucléaires correspondent sans doute à ceux qui ont été décrits par Czermak et Cantacuzène dans le tissu lymphoïde, celui de l'intestin en particulier; ils atteignent rarement une taille géante, ils sont surchargés de tingible corpses.



Fig. 1. — Portion de rate de lapin adulte examinée 7 heures après injection de 1 centimètre cube de bouillon de culture de bacilles d'Eberth. Poussée intense des macrophages. Là où existe normalement un plasmodium semé d'imperceptibles noyaux pâles, formé de macrophages fusionnés et au repos. les éléments en question prennent corps et s'animent. Ils apparaissent sous l'aspect de cellules de dimensions variables dont certaines ont déjà une taille géante. Leur noyau est vésiculeux, leur protoplasma extrêmement fragile est clair, grenu ou granuleux ou chargé de sphérules jaunes de pigment ocre. Çà et là certains contiennent une hématie ou un polynucléaire. Ils sont en état d'accroissement numérique d'hyperplasie et de suractivité migratrice, mais non de suractivité phagocytaire, puisqu'ils n'englobent ici que très peu d'éléments figurés de la série myélogène (Hématies et polynucléaires vrais.

Tr. l. Trajet lacunaire bourré de macrophages et les dégorgeant dans un sinus veineux *S. V.*

S. V. Sinus veineux renfermant des macrophages. Certains sont petits. *Tr.* Éléments ayant un noyau incurvé, un protoplasma translucide clair ou grenu légèrement basophile. Il s'agit là des éléments correspondant aux grands mononucléaires du sang désignés sous le nom de types de transition parce qu'on les considère comme se transformant en polynucléaires neutrophiles, ce sont des macrophages. Se transforment-ils en les plus grands macrophages représentés ici? Je le crois, mais je n'en ai pas encore la démonstration absolue.

Tr. l. Trajet lacunaire bourré de macrophages.

M. Grands macrophages se différenciant de la gangue plasmodiale primitive.
M''. Macrophage renfermant un polynucléaire.
MK. Un macrophage en karyokinèse.
M'''. Macrophage à 2 noyaux contenant un débris de polynucléaire inclus dans une vacuole et 2 hématies dont une en voie d'effacement.
Tr. Petits macrophages à noyau en U.
C. Noyau de la paroi conjonctive du sinus bombant vers la cavité.
C. K. Noyau de la paroi en karyokinèse.
Mo. b. Mononucléaire basophile.
My. b. Myélocyte basophile.

B. *Réaction à la phase de début*. — Nous avons décrit jusqu'ici : un tissu bourré d'hématies et de polynucléaires d'une part, de gigantophagocytes d'autre part, éléments ayant acquis une taille énorme et doués d'une suractivité fonctionnelle intense. Nous avons insisté sur les détails d'un processus réactionnel spécial envisagé à son apogée, mais les étapes de ce processus, nous ne les connaissons pas. Pour suivre ces étapes, examinons ce qui se passe à une phase précoce de la septicémie éberthienne, vers la 7e heure par exemple.

Alors la pulpe splénique renferme moins d'hématies et de polynucléaires que vers la 20e heure. Les macrophages de taille géante et surchargés d'enclaves sont moins nombreux, mais la mise en branle des éléments de ce groupe cellulaire n'en est pas moins colossale dans certains cas.

Nous allons étudier successivement la poussée des macrophages et leurs formes d'évolution, puis les processus de multiplication de ces éléments apparents dans la rate infectée.

1° Vers la 7e heure, parmi les formes d'évolution des macrophages prédomine le type suivant : C'est un très grand élément de taille inférieure à celle des macrophages géants, supérieure à celle des plus grands mononucléaires ordinaires du sang ou de la lymphe, renfermant en général un noyau vésiculeux. Son protoplasma est grenu ou granuleux, transparent ou dépoli, grisâtre ou jaunâtre (Éos.-or.-toluid.). Dans ce protoplasma nous trouvons rarement hématies et polynucléaires entiers. On y rencontre cependant en proportions normales sphérules ou blocs irréguliers de pigment ocre, jaune clair ou brun, grains bleus et verts, etc. Les macrophages répondant à ce type apparaissent en telle quantité que l'on doit les inscrire au premier rang au

tableau histologique. Alors on voit des corps à la fois clairs et granuleux, de taille grande ou moyenne, centrés par des noyaux vésiculeux, écarter les mailles des fentes lymphatiques des zones folliculaires, disjoindre les travées des cordons de Billroth, entre lesquelles ils peuvent se tendre comme des toiles d'araignée, ou s'égrener en chapelet, ou confluer soit en groupes arrondis soit en files allongées. Suit-on la marche de cette poussée? On assiste à l'éclosion des gigantophagocytes en question dans tous les points de la rate et à leur exode vers les sinus de la pulpe.

C'est là, semble-t-il, le but de la migration de ces éléments, migration indiscutable quand on examine attentivement les cavités sinusiales et leurs alentours. Là, en effet, des macrophages sont à demi engagés dans l'épaisseur des cordons de Billroth et la cavité des sinus adjacents; d'autres rampent contre les parois de ces sinus, certains enfin flottent librement dans la cavité des lacs veineux. Dans ces conditions, quelques-uns de leurs caractères morphologiques peuvent être mieux saisis, par exemple la présence des courts pseudopodes disposés en couronne à la périphérie du corps et déjà décrits par Metschnikoff. Tel est l'aspect sous lequel se présentent : les *grands macrophages*.

Au delà de cette forme d'évolution, que trouvons-nous? le *macrophage géant* surchargé d'enclave.

En deçà c'est toute la série des *petits macrophages* dont la taille est identique à celle des mononucléaires ordinaires du sang et de la lymphe, dits mononucléaires clairs.

Leur corps est tantôt incolore, tantôt légèrement teinté de rose, de gris ou de violet clair (éosine-orange-toluidine).

Leur protoplasma homogène ou granuleux, plein ou vacuolisé, est donc tantôt légèrement acidophile, tantôt légèrement basophile ou à l'état indifférent, suivant la qualité de l'état réactionnel présent. Leur noyau vésiculeux est arrondi ou incurvé comme celui des mononucléaires du sang appelés types de transition (ne renfermant pas plus que les macrophages en question de granulations amphophiles ou neutrophiles).

Quelles que soient les variations morphologiques que nous venons de signaler, tous ces macrophages de taille inférieure à celle des types moyens n'en appartiennent pas moins à un groupe unique. En effet, nous trouvons toutes les formes de passage entre ces modalités histologiques variables d'un même élément cytologique, et il n'est pas une de ces formes de passage qui ne ressemble trait pour trait à l'une de celles qui existent entre le lymphocyte ordinaire et les grands mononucléaires ordinaires du sang, y compris ceux de ces éléments dont le noyau est incurvé (formes dites de transition).

De plus, tous les ressortissants de ce groupe manifestent l'activité spéciale giganto-phagocytaire. C'est ainsi qu'un minuscule élément de taille à peine supérieure à celle d'une hématie est capable d'englober un globule rouge, en déformant son noyau en calotte pour arriver à le loger et finalement à le détruire en produisant à ses dépens du pigment ferrugineux.

C. — *Multiplication des macrophages.*

Augmentation de nombre, hyperplasie, suractivité migratrice et giganto-phagocytaire, tels sont les processus réactionnels dont les macrophages viennent de nous donner le spectacle. Mais que pouvons-nous apprendre en pareille circonstance, en ce qui concerne le mécanisme de leur accroissement numérique, leur filiation et leur genèse?

L'accroissement numérique des macrophages se produit par différenciation de masses plasmodiales, par division d'éléments en état d'activité, par évolution de certains lymphocytes.

Dans les conditions de santé normale (voir le numéro précédent des *Archives*), la plupart des cytophages de la rate sont à l'état amorphe et quiescent. Leurs noyaux sont flous et extraordinairement pâles, leur corps n'est pas limité par un contour défini; pour nos procédés et recherches ils forment une sorte d'immense plasmodium moulé sur les travées du *reticulum* de la rate.

Que l'infection survienne, ces éléments sont stimulés, ils s'animent et prennent corps, un protoplasma à contour limité se découpe dans la gangue commune qui forme des champs clairs où se dessinent les traits sombres formés par les filaments enchevêtrés de noyaux en kinèse.

De la couche fertile se détachent de grandes cellules à protoplasma clair ou légèrement granuleux. Du noyau activé peuvent pointer des bourgeons chromatiniens rattachés aux nucléoles par de fins pédicules et plongeant par leur extrémité libre au sein du protoplasma. Celui-ci, de son côté, a récupéré les propriétés migratrices et giganto-phagocytaires. Ainsi des macrophages vivant à l'état indifférent, formant avec leurs congénères une lame endothéliale (endothélium véritable ou d'emprunt) accolée aux travées conjonctives se sont-ils transformés en giganto-phagocytes actifs de grande taille (*grands macrophages* et *macrophages géants*). Ceux-ci, qu'ils soient vides ou chargés d'enclaves, multiplient leurs noyaux, se divisent à leur tour, soit par scissiparité, *soit par division indirecte*.

Mais en deçà des *grands macrophages* existe le groupe des *petits macrophages* ayant tous les attributs des mononucléaires dits mononucléaires clairs du sang et de la lymphe.

D'où procèdent les éléments de ce dernier groupe?

Des lymphocytes ordinaires, disons de l'une des variétés de lymphocytes, cellules embryonnaires du tissu lymphoïde, noyaux primitifs de Pouchet.

Si, comme je le pense, mononucléaires ordinaires de la lymphe et du sang et petits macrophages peuvent être identifiés, nous arrivons à la conception suivante[1] :

1. L'étude des macrophages mérite de plus amples développements qui feront l'objet d'un des principaux articles d'un prochain travail. Deux hypothèses découlent de l'exposé que nous venons de faire à ce sujet : 1° Tous les macrophages appartiennent-ils à une même lignée protéiforme issue d'une souche unique, le lymphocyte? Dans ce cas un petit macrophage pourrait se transformer en un élément de taille successivement moyenne, grande et géante. De plus, une partie des cytophages continuant à vivre normalement à l'état nomade, une autre partie entrerait en inaction, s'accolerait aux travées conjonctives en s'étalant à leur surface pour leur former un endothélium *d'emprunt* apte à réformer, le cas échéant, les cellules mobiles; 2° S'il existe deux variétés de macrophages de souche distincte comprenant : l'une les petits cytophages, l'autre les grands giganto-phagocytes, ceux-ci procédant

Le renouvellement des cellules douées du pouvoir giganto-phagocytaire dans la rate est assuré, en partie au moins, par la multiplication de cellules du tissu lymphoïde, les plus petits des macrophages étant morphologiguement réductibles à la forme cellulaire dite cellule embryonnaire à type de lymphocyte, d'après la nomenclature actuelle.

MONONUCLÉAIRES BASOPHILES

Polyéidocytes de Darier. Lymphogonies de Benda.

Je rappelle les caractères de ces éléments.

Un corps arrondi ou polygonal à protoplasma homogène ou grenu extrêmement basophile uniformément teinté en bleu intense par les bleus basiques, formant une sertissure relativement étroite autour d'un grand noyau vésiculeux clair. Le noyau renferme un ou deux nucléoles centraux irréguliers, reliés parfois entre eux par une barre de chromatine droite ou disposée en zigzag. De ces nucléoles irradie un fin réseau chromatinien disposé en rayons de roue ou réticulé et allant rejoindre une membrane périnucléaire nette et mince doublée en dedans de très minimes renflements disposés en couronne. Comment se comportent ces cellules au cours de la septicémie éberthienne ?

Leur nombre s'accroît et dans des proportions suffisantes pour changer l'aspect des zones folliculaires en raison de leur grande taille égale ou supérieure à celle des plus grands mononucléaires du sang ou de la lymphe et de l'intensité de leur coloration. On les trouve tantôt isolés, tantôt par petits groupes distants de l'artère centrale et des capillaires artériels ou contigus à ces vaisseaux. Ils migrent dans la pulpe où leur nombre se trouve ainsi accru. Ils se multiplient par karyokinèse.

Ainsi se produit l'hypergénèse des grands mononucléaires basophiles des zones folliculaires et leur multiplication se continue en proportion exagérée jusque dans la pulpe.

des éléments amorphes que nous avons décrits, représenteraient des cellules fixes du tissu conjonctif mobilisées et adaptées à de nouvelles fonctions (le revêtement qu'ils forment à l'état de repos aux travées conjonctives serait alors un *véritable endothélium*).

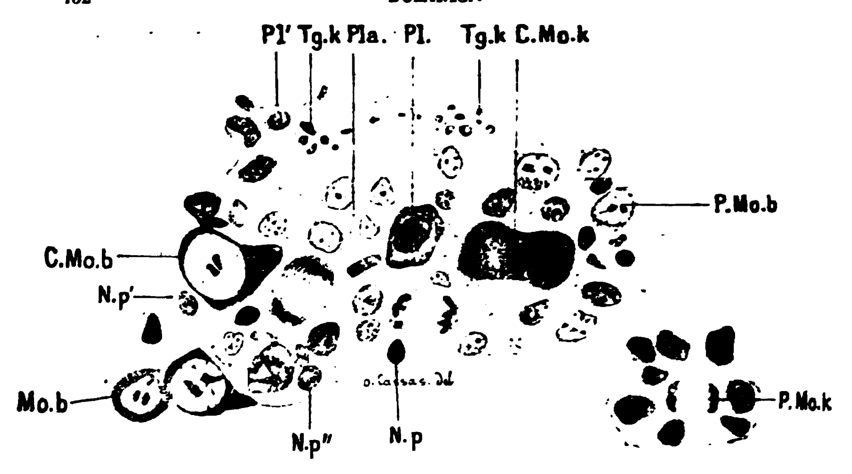


Fig. 2. — Portion d'un follicule de Malpighi de la rate de lapin adulte examiné à la 7e heure de la septicémie éberthienne.

Au centre, 3 grands mononucléaires basophiles en karyokinèse, *G MOK*. Un de ces éléments dont la division est presque terminée.

G Mo b. Grand mononucléaire basophile. En réalité, un mononucléaire basophile de tel aspect et un *myélocyte basophile* ne sauraient être différenciés. Homogénéité du protoplasma basophile, aspect clair du noyau renfermant 2 grains de chromatine centraux sont des caractères identiques. La transformation du *mononucléaire* basophile en *myélocyte* basophile existe en fait. Un tel élément est prêt à se charger de granulations neutrophiles. Le type de myélocyte basophile serait tout à fait pur si les grains de chromatine centraux avaient un aspect plus flou. Au-dessous de *G M O B*, élément de même souche, identique au précédent à la différence de taille près. A sa gauche, *M o b*. Mononucléaire basophile ordinaire à protoplasma irrégulièrement grenu. Supposons un tel élément ayant grandi après avoir acquis un protoplasma plus homogène à basophile plus accentuée, un noyau plus clair. Il se sera transformé en un grand mononucléaire basophile du type de ceux qui sont ses voisins, éléments dont Benda avait remarqué la ressemblance avec les grandes cellules à protoplasma homogène de la moelle, éléments se rattachant, nous le répétons, aux myélocytes basophiles par des transitions tellement ménagées que la délimitation est histologiquement impossible à établir. Remarquer ce fait que dans tous ces éléments le noyau est plus clair que le protoplasma.

P. Mo K. Cellule en mitose de petite taille du type mononucléaire ordinaire du tissu lymphoïde qui lui fait ici une couronne. Ces mononucléaires donnent naissance aux mononucléaires ordinaires du sang et de la lymphe aboutissant par accroissement de taille à la forme dite de transition d'Ehrlich, variétés de macrophage en réalité.

Tg k. Tingible korpers.

Pl. Plasmazelle de grande taille à peu près méconnaissable, déviée du type primitif. On reconnaît cependant cet élément à son protoplasma basophile, à une ébauche d'aréole claire périnucléaire, à son noyau relativement plus petit que celui des mononucléaires basophiles et beaucoup plus foncé. Néanmoins ce noyau est ici proportionnellement plus large que celui des plasmazellen de type normal.

PL' La désignation *PL'* est affectée par erreur ici à un mononucléaire ordinaire.

Np. Np'. Noyaux primitifs de Pouchet, lymphocytes de certains auteurs, cellules embryonnaires. En réalité, mononucléaires de très petite taille à protoplasma rétracté ou réduit à une sertissure imperceptible. *Np'*. Cellule embryonnaire à protoplasma invisible à noyau peu foncé destinée à se transformer par accroissement de taille en un mononucléaire ordinaire du sang et de la lymphe. *Np*. Cellule embryonnaire à protoplasma invisible destinée à se transformer en plasmazelle. (Noyau très foncé.)

Que l'on veuille bien remarquer à côté d'éléments à protoplasma fortement basophiles ou faiblement basophiles, mais nettement différenciés des formes cellulaires à corps flou coalescents. Ce sont des cellules « indifférentes »,

formes de repos dont nous étudierons la destinée dans d'autres mémoires, car cette étude cytologique mérite d'être reprise avec une attention particulière et d'être présentée d'une façon très systématique. Nous ne pouvons dans ce travail que poser des affirmations sans fournir une démonstration complète concernant l'origine d'un certain nombre d'éléments. De plus la lecture de ce dessin est rendue difficile en raison de ce fait que l'affinité basophile des *Mo. b.* n'a pas été suffisamment mise en valeur. Elle est intense dans les préparations.

Mais le renouvellement de ces éléments est encore assuré par un autre mécanisme.

a) Il existe en effet des formes de passage entre les grands mononucléaires basophiles à protoplasma très foncé et à noyau nettement charpenté et des éléments de même taille à protoplasma et à noyau plus ou moins effacés. Ces derniers éléments sont aux grands basophiles nettement différenciés, ce que les macrophages amorphes sont au macrophage à caractères cytologiques nettement définis.

b) On trouve toutes les transitions entre les grands basophiles et de petits basophiles ayant les mêmes attributs, abstraction faite de la différence de taille : noyau vésiculeux clair, sertissure basophile homogène relativement étroite.

Les plus petits de ces derniers éléments sont réductibles à la forme cellulaire dite cellule embryonnaire, c'est-à-dire à un lymphocyte, étant donné leur siège principal qui est le follicule et la nomenclature généralement adoptée.

PLASMAZELLEN

Voici encore d'autres basophiles, mais ils se différencient des mononucléaires basophiles, lymphogonies de Benda, polyéidocytes de Darier, par les caractères suivants : une taille inférieure à celle des plus grands de ces éléments, un noyau en général excentrique beaucoup moins développé proportionnellement aux dimensions du corps cellulaire que celui du mononucléaire basophile.

Le noyau n'est plus vésiculeux clair, mais foncé et ponctué de grains de chromatine, l'un central volumineux, les autres périphériques plus petits. Un halo clair sépare souvent le noyau du protoplasma.

L'accroissement du nombre des plasmazellen est moins

considérable que celui des mononucléaires basophiles. Certains renferment des noyaux doubles. Elles sont en voie de division directe.

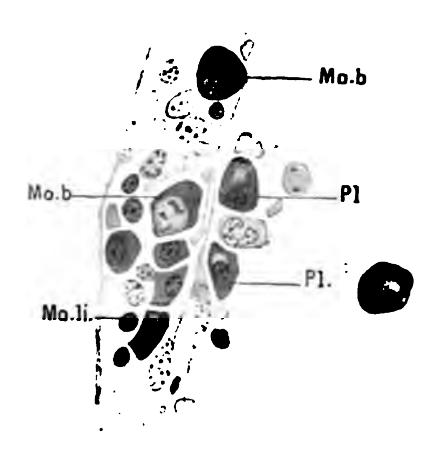


Fig. 3. — Vaisseau situé à l'extrême pointe d'un cordon folliculaire. A droite sa paroi se dissocie; 2 cellules conjonctives se séparent pour se continuer en les travées du réticulum d'un cordon de Billroth adjacent.

Ce dessin est destiné spécialement à montrer les différences séparant les grands mononucléaires basophiles (Polyéidocytes de Darier), des plasmazellen, mais de plasmazellen jeunes.

Mo. b. Mononucléaire basophile.

PL. Plasmazellen r.

On remarquera 4 plasmazellen dans le capillaire artériel, 2 *Mob.* Contiguës à la paroi 2 autres plasmazellen.

Mo b. Noyau vésiculeux, grand, clair, absence ou état rudimentaire des granules chromatiniens périnucléaires. Bordure protoplasmique proportionnellement étroite, eu égard aux différences de dimension existant entre le corps des *PL.* et leur petit noyau.

Pb. Noyau, excentrique en général, foncé, plus petit par rapport au corps que celui des *Mo. b.*, un grain de chromatine central, d'autres grains chromatiniens visibles à la périphérie du noyau. Une aréole claire séparant en général le noyau du corps sur un côté. A remarquer ici la petite dimension des *granules chromatiniens périphériques du noyau.* Ceci est dû à ce fait que les grosses granulations périphériques nucléaires du noyau de la plasmazelle ne se montrent que dans les cas où cet élément est irrité. Dans cette préparation, on a dessiné à droite une plasmazelle voisine des précédentes et commençant à offrir ce caractère spécial de son noyau. C'est là la transition vers la plasmazelle telle que l'a décrite Unna qui n'a vu que les formes de ces cellules où elles sont très irritées. Alors les grains de nucléine périphériques sont tres gros, le protoplasma s'effrite en blocs *irréguliers basophiles* l'aréole claire pernucléaire s'étend.

Mo. b. Forme minuscule de mononucléaire basophile.

Dans les vaisseaux existent en outre des lymphocytes à noyau clair, souches de mononucléaires clairs, des lymphocytes à noyau foncés criblés de grains chromatiniens nettement visibles, plasmazellen minuscules.

Remarquons à propos des mononucléaires basophiles ici représentés qu'ils se montrent à ce stade où un mononucléaire basophile ne saurait guère être différencié du myélocyte basophile en lequel il se transforme. Il continue à employer le terme de mononucléaire basophile pour la commodité de la description.

Mais insistons sur le point suivant : nous retrouvons toutes les transitions entre les plasmazellen les plus grandes et de minimes plasmazellen ayant les mêmes attributs histologiques parmi lesquels prédomine une coloration extrêmement foncée (bleus basiques) du protoplasma et du noyau.

Ici encore, les plus petits de ces éléments sont réductibles à la forme cellulaire dite cellule embryonnaire, c'est-à-dire à un lymphocyte étant donné leur siège principal qui est le follicule et la nomenclature généralement adoptée.

CELLULES MÈRES DE GLOBULINS

Les globulins apparaissent en proportions exagérées dans tous les points de la rate et leur augmentation numérique correspond à celle de leurs cellules génératrices.

Ce sont des mononucléaires de taille petite ou moyenne

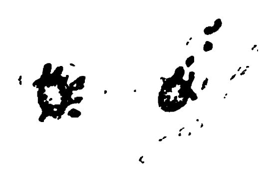


FIG. 4. — Deux cellules génératrices de globulins de Donné (ou hématoblastes de Hayem, ou plaquettes de Bizzozero, ou plaquettes de fibrine de Ranvier). Les bourgeons dont est hérissé leur corps simulent-ils des pseudopodes? S'agit-il de bourgeonnement à proprement parler, ou de l'activité amiloidienne du protoplasma? Admetterions-nous cette dernière interprétation, le protoplasma de ces cellules n'en forme pas moins des corps sphériques ou irréguliers ayant les dimensions, la taille, la réfringence, les réactions histochimiques des globulines de Donné. Les éléments dessinés ici sont vus dans une rate traitée par la méthode des coupes. Celui de droite qui est placé très près de la paroi d'un sinus veineux est situé près d'un groupe de globulins auxquels il a vraisemblablement donné naissance. Les globulins dans les préparations les plus fortemement teintées par l'éosine-orange-toluidine, ont la couleur grisâtre effacée ou à peine rosée. qui permet de les différencier à première vue de tout autre élément figuré, des hématies en particulier. Le dessin à l'encre de Chine représente bien leur aspect, mais est insuffisant au point de vue de l'opposition à établir entre leur affinité tinctoriale et celle des autres éléments.

que l'on ne saurait différencier de mononucléaires ordinaires de la lymphe et du sang conservant un protoplasma clair ou légèrement basophile. Le protoplasma se hérisse de bourgeons de la taille des hématoblastes ayant les mêmes dimensions minuscules, la même teinte grise.

Il ne s'agit pas là simplement de l'état d'éréthisme d'un protoplasma mobile se hérissant en courts pseudopodes, mais d'un véritable bourgeonnement donnant un aspect mûriforme à des cellules génératrices de *globulins de Donné* ou hématoblastes de Hayem (fig. 4).

A première vue, il est impossible de confondre ces hématoblastes de couleur gris clair (éos.-or.-tol.) avec les tingible Körpers aux teintes foncées. A mon avis, Czermak se trompe donc complètement en homologuant les tingible Körpers de Flemming aux hématoblastes de Hayem (globulins de Donné, plaquettes de fibrine de Rannier, plaquettes de Bizzozero). *Ici encore les plus petites des cellules mères de globulins sont réductibles à la forme cellulaire dite cellule embryonnaire, c'est-à-dire à un lymphocyte étant donné leur siège principal qui est le follicule et la nomenclature généralement adoptée.*

CELLULES FIXES

Elles se montrent sous deux aspects :

a) Cellules plus ou moins allongées, ovoïdes, à noyau criblé de granules chromatiniens extraordinairement fins. Cellules du réticulum et endothéliales.

b) Éléments identiques aux cellules périvasculaires décrites par Renaut, à noyau allongé extrêmement foncé, à protoplasma plus clair formant des prolongements étoilés, irréguliers, plaqués en général le long de l'adventice des capillaires ou étalés dans l'épaisseur des parois vasculaires.

Il existe une augmentation de nombre de ces deux variétés de cellules et les cellules du réticulum en particulier peuvent se tuméfier, se diviser par karyokinèse.

Les modifications des cellules fixes sont très marquées à la face profonde de la capsule qui semble se caverniser ou se confondre avec la pulpe par accroissement des espaces interfasciculaires, communication à large ouverture de ces espaces et des lacunes de la pulpe, continuité des travées conjonctives capsulaires avec le réticulum profond.

3° *Modifications du sang et de la moelle osseuse.*

Si on examine le sang de lapins dans le système veineux desquels a été poussée une injection de produits de culture de bacille d'Eberth à dose non mortelle, on constate les faits suivants :

1° Une diminution immédiate du nombre des polynucléaires neutrophiles. Cette hypoleucocytose ne fait jamais défaut et elle est en général considérable (loi de Werigo).

2° Le retour vers la 3e ou la 4e heure suivant le début de l'expérience de polynucléaires neutrophiles. Cette polynucléose existe toujours; elle est souvent intense (loi de Werigo)[1].

A ces modifications de l'équilibre leucocytaire se joint ce que j'ai appelé la réaction normoblastique du sang, réaction d'infection au même titre que la polynucléose. C'est l'apparition dans les vaisseaux périphériques d'hématies nucléées ayant le type du normoblaste d'Ehrlich et dont l'essor accompagne le retour des polynucléaires neutrophiles.

D'où viennent ces leucocytes neutrophiles et ces globules rouges à noyau, si ce n'est de la moelle osseuse, seul organe où ils sont normalement accumulés en grand nombre? Polynucléose neutrophile (Kurlow-Ehrlich) poussée normoblastique (Dominici) impliquent donc chacune de leur côté une mise en activité anormale de la moelle osseuse et la valeur de ces deux réactions est rehaussée en pareil cas par leur coïncidence.

Je dirai plus, à cette phase de l'infection, s'il existe déjà des modifications de la moelle osseuse, elles ne sont qu'à l'état d'ébauche et la principale manifestation de la mise en activité anormale de cet organe est une manifestation à distance caractérisée par la polynucléose neutrophile, par la réaction normoblastique.

L'ensemble des transformations précoces présentées par

1. Les globulins de Donné, hématoblastes de Hayem augmentent alors de nombre dans les vaisseaux périphériques. Que l'on examine à ce moment le sang de la veine splénique on les y trouvera en proportions surabondantes.

le sang, la moelle et la rate au cours de la septicémie éberthienne pourrait donc se résumer ainsi.

En vertu *d'une remarquable communauté de sort, hématies et polynucléaires neutrophiles issus du même foyer originel, la moelle osseuse, circulant parallèlement dans les vaisseaux sanguins, s'arrêtent en même temps dans la rate et y sont détruits simultanément dans le même élément* : *le gigantophagocyte.*

De plus, se produit du côté de la moelle osseuse le début d'une véritable réaction compensatrice que caractérisent la poussée des polynucléaires neutrophiles et celle des hématies nucléées (réaction normoblastique concomitante).

Ainsi se trouve renforcée l'opposition existant normalement entre la rate et la moelle osseuse, opposition sur laquelle ont insisté dans ces derniers temps Metschnikoff et Ehrlich.

La rate exagère en effet son pouvoir leucopoiétique, d'une part ses propriétés gigantophagocytaires, d'autre part en détruisant d'une façon exagérée hématies et polynucléaires issus en plus grande quantité de la moelle osseuse.

Ces faits sont indiscutables, mais la suractivité des fonctions lymphopoiétiques de la rate, l'exagération de ses fonctions gigantophagocytaires ne résument pas à eux seuls les réactions fonctionnelles de cet organe.

Déjà Bezançon dans sa thèse avait admis que des mononucléaires de la rate pouvaient se transformer en polynucléaires sous l'influence de l'état infectieux, sans donner à vrai dire la démonstration complète de ce fait. Van der Stricht avait reconnu chez le cobaye adulte, dans un cas de septicémie par le bacille de la peste, l'apparition dans la rate de mégacaryocytes et la multiplication d'hématies nucléées.

Il suffit de prolonger un certain nombre de jours l'état infectieux expérimental pour assister à une véritable transformation du tableau histologique qui donnait dès le début de la septicémie éberthienne un cachet si particulier à la rate. Je l'ai dénommée transformation myéloïde, lui reconnaissant les caractères d'un processus histogénétique aboutissant à la néoformation d'un tissu identique à celui de la moelle osseuse active.

B. — INFECTION PROLONGÉE

Chez quatre animaux ayant subi une série d'injections de bouillon de culture de bacille d'Eberth j'ai examiné la rate du 6e au 14e jour au moment où commence à se manifester l'accoutumance.

Alors les inoculations pratiquées dans les conditions que j'ai indiquées ne déterminent ni perturbation apparente de santé ni variations leucocytaires marquées, ni migration d'hématies nucléées dans les vaisseaux périphériques.

Énumérons les principaux résultats de cet examen.

Les phénomènes d'apport sont moins marqués, au moins en ce qui concerne les polynucléaires neutrophiles répartis par petits groupes isolés.

Le processus gigantophagocytaire persiste, témoin la présence d'amas volumineux de tingible Körpers dans les follicules, de débris abondants dans la pulpe; mais la taille de la plupart des macrophages est en voie de réduction, leur activité destructrice et leur nombre diminuent.

L'existence de mitoses au sein des zones folliculaires atteste la persistance de leur état réactionnel. En certains points, l'aire folliculaire est accrue; en d'autres points, elle est réduite et Van der Stricht a récemment insisté sur cette diminution de l'aire folliculaire par essaimement des mononucléaires du tissu lymphoside au cours des états infectieux. C'est là l'exagération du passage vers la pulpe des éléments du follicule, déjà accru au début de la septicémie éberthienne, essaimement disproportionné ici avec le pouvoir reproducteur des éléments folliculaires.

Ainsi reconnaissons-nous toujours le processus inflammatoire du début, mais modifié ici comme le démontrent l'atténuation des phénomènes d'apport et de la réaction des macrophages, l'exagération de la migration des éléments du follicule vers la pulpe. En réalité d'autres faits sont plus importants.

C'est l'apparition en quantité extraordinaire d'hématies nucléées, la surabondance des mononucléaires basophiles, leur transformation en myélocytes basophiles.

Examinons la planche XVI représentant des portions du territoire splénique d'un lapin adulte ayant subi en 18 jours l'inoculation intra-veineuse de bouillon de culture de bacille d'Eberth de virulence très atténuée à la dose de 1 centimètre cube par injection. Comparons ces portions de pulpe splénique à celles qui sont figurées dans les planches XIV et XV et nous constaterons des différences, telles que ces planches semblent représenter à première vue des tissus d'organes différents. Il s'agit cependant encore de la pulpe splénique en réaction inflammatoire, mais il a suffi de varier les conditions d'expérience pour remanier différemment le terrain. Répétons-le, ce qui nous frappe en pareil cas, c'est non pas la poussée colossale de macrophages, sous laquelle semble craquer le tissu réticulé de la pulpe, c'est la pullulation des *hématies nucléées* des *mononucléaires basophiles*, des *myélocytes basophiles*.

Réparties d'une façon diffuse dans les mailles de la pulpe ou les sinus, les hématies nucléées renferment des noyaux arrondis en lobes en état de repos ou de division soit *directe*, soit *indirecte*.

Les mononucléaires basophiles prédominent dans le tissu folliculaire à un tel point que celui-ci est parfois comme disloqué par suite de la formation hâtive et de l'émigration exagérée de ces éléments. Bien plus ils se transforment en *myélocytes basophiles*. En effet, leur protoplasma devient plus homogène et plus basophile, tandis que leurs noyaux sont rendus flous par effacement partiel des nucléoles. Que représentent ces myélocytes basophiles? La souche des *myélocytes neutrophiles* (amphophiles). Comment s'effectue la transformation des myélocytes basophiles en myélocytes neutrophiles? Au sein de leur protoplasma basophile homogène se différencient des granulations neutrophiles (amphophiles) envahissant peu à peu le corps de la cellule dont le fond basophile s'efface au prorata du développement des microsomes spécifiques.

Or les hématies nucléées donnent naissance à des hématies ordinaires, les myélocytes neutrophiles se transforment en

les polynucléaires du même nom, leur noyau primitivement arrondi devenant polymorphe.

Ainsi se forment dans ces rates en réaction, des hématies ordinaires. Ainsi naissent, en petit nombre il est vrai, des polynucléaires neutrophiles typiques; mais ce n'est pas comme en vertu d'une transformation directe d'un mononucléaire quelconque du follicule de Malpighi. Ils procèdent des myélocytes neutrophiles issus eux-mêmes des mononucléaires et myélocytes basophiles qui sont des éléments spéciaux, formes larvaires suivant une évolution définie, de même que certaines larves d'insecte présentent des formes de passage variées dont le terme final est le stade parfait ou d'image[1].

Alors la rate n'est plus seulement un appareil lymphopoiétique, elle joue encore un rôle leucopoiétique et hématopoiétique; car elle donne naissance à des leucocytes granuleux du groupe neutrophile et à des hématies.

Nous assistons donc à ce phénomène paradoxal, la formation d'éléments spéciaux, globules rouges et polynucléaires naissant dans un organe doué à leur égard de propriétés destructives dévolues à ses macrophages. En réalité, ne doit-on pas supposer *a priori* que le même sort n'est pas réservé aux leucocytes et aux hématies nouvellement formés *in situ*, et aux éléments de même ordre importés par voie sanguine et plus ou moins tarés?

Quoi qu'il en soit, il s'agit là de faits et à la constatation de ces faits s'adjoignent les considérations suivantes :

1° Que la rate soit examinée à la première période de l'infection ou au début de la période d'accoutumance, nous voyons les mêmes cellules et organites en état d'association réactionnelle; ce sont les éléments de la série neutrophile

1. Il semble que dans quelques cas on ait confondu avec les néoformations de polynucléaires dans la rate, l'apport de ces éléments en quantité plus ou moins considérable. Bien plus, au cours d'états infectieux, des macrophages de petite taille ayant un noyau incurvé, on serait tenté d'intercaler de telles formes entre des lymphocytes banals, d'une part, des polynucléaires d'autre part, associant pour établir leur filiation supposée des éléments absolument différents au point de vue morphologique et évolutif?

Tous ces faits seront étudiés avec précision dans un travail destiné à paraître prochainement.

(amphophile), les éléments de la série hémoglobinifère.

Avant la phase d'accoutumance, cette communauté de sort se traduisait surtout par la destructiom simultanée de leurs formes terminales d'évolution (hématies et polynucléaires neutrophiles), au sein des macrophages de la rate.

A la phase actuelle elle se manifeste par la coexistence et la multiplication de leurs cellules génératrices : myélocytes basophiles et neutrophiles et hématies nucléées[1].

Étant donné cette continuité dans la mise en activité parallèle des cellules hémoglobinifères et des cellules neutrophiles, en pareils cas, les éléments en question ne sont-ils pas associés dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux? Ne s'est-on pas occupé d'une façon trop exclusive des cellules blanches à ce point de vue?

2° *La néoformation des myélocytes basophiles et neutrophiles et des hématies nucléées de la rate, est actionnée dès le début de l'infection, mais ce processus est en grande partie caché par l'exagération des phénomènes d'apport, la pullulation des macrophages, l'intensité de leur puissance de destruction.*

Il s'accentue et se dévoile au moment où le territoire splénique commence à se désencombrer des éléments précédents.

Nous voyons alors des polynucléaires neutrophiles et les hématies se former dans la rate, suivant le mécanisme histogénétique qui leur donne naissance dans la moelle des os.

3° Vient-on du reste à examiner dans ces conditions expérimentales la moelle osseuse, on constate que parmi les cellules constituant son tissu, hématies nucléées, myélocytes basophiles et neutrophiles sont en état de véritable surproduction.

Il existe donc une solidarité réactionnelle de la rate et de la moelle des os se traduisant par la mise en activité dans ces organes si différents d'éléments d'un même tissu, le tissu myéloïde.

1. C'est là la réaction normoblastique latente (Dominici), celle qui existe au sein des tissus sans essor des normoblastes dans les vaisseaux périphériques.

RÉCAPITULATION GÉNÉRALE

Si nous récapitulons les faits précédemment exposés, nous pouvons nous représenter ainsi le mécanisme de la réaction anatomo-pathologique de la rate, au cours de la septicémie provoquée par le bacille d'Eberth.

1° *La rate se comporte à certains points de vue comme un ganglion* dont la fonction leucopoiétique, le pouvoir gigantophagocytaire sont accrus.

Une partie de son tissu dite lymphoïde forme en proportions exagérées des mononucléaires clairs, des mononucléaires basophiles, des plasmazellen, des globulins de Donné, éléments que l'on retrouve dans la lymphe.

De plus, elle accroît le nombre de ses macrophages qui sont en état de suractivité fonctionnelle et détruisent hématies et polynucléaires neutrophiles, éléments normalement formés par la moelle osseuse.

2° Dès le début de la septicémie éberthienne et surtout à la période ou l'état infectieux s'est prolongé, d'autres modifications se produisent que caractérise l'apparition des myélocytes basophiles, se transformant en myélocytes neutrophiles, éléments auxquels s'adjoignent des hématies nucléées de nouvelle formation. Myélocytes neutrophiles, globules rouges nucléés forment les uns des polynucléaires neutrophiles, les autres des hématies ordinaires.

Ainsi la rate subit-elle une transformation myéloïde, car myélocytes basophiles et neutrophiles, hématies nucléées, font partie du tissu myéloïde ou de la moelle osseuse en état d'activité.

3° Cet organe présente donc une triple réaction.

Exagération du processus lymphopoiétique, du pouvoir gigantophagocytaire, transformation myéloïde.

Or certains des éléments de ce tissu myéloïde de nouvelle formation, les myélocytes basophiles, dérivent de leucocytes que nous avons rangés originellement parmi les éléments du tissu lymphoïde, à savoir les mononucléaires basophiles.

Nous dirons pour l'instant qu'il existe à ce point de vue

une déviation du processus lymphopoiétique telle que des éléments normalement classés parmi ceux du tissu lymphoïde deviennent des éléments classés parmi ceux qui appartiennent au tissu myéloïde.

Nous avons donc assisté aux processus suivants : *Exagération des fonctions lymphopoiétique et gigantophagocytaire d'une part, déviation partielle du processus lymphopoiétique et transformation myéloïde d'autre part.*

4° Transformation myéloïde? Cette expression désigne, avons-nous dit, un état de la rate singularisé par l'apparition d'une structure rappelant celle de la moelle osseuse. Ici, en effet nous avons constaté dans ce viscère l'hypergenèse de myélocytes basophiles, de myélocytes neutrophiles, d'hématies nucléées, éléments propres au tissu myéloïde ou tissu de moelle osseuse active.

Mais les trois variétés de cellules que nous venons d'énumérer ne constituent pas à elles seules tout le tissu myéloïde. A celui-ci se rattachent encore les mégacaryocytes, les myélocytes éosinophiles. La réaction que nous avons décrite est donc incomplète en tant que transformation myéloïde, car mégacaryocytes, myélocytes éosinophiles figurent en proportions extrêmement minimes au tableau.

Peut-on obtenir des transformations myéloïdes complètes de la rate du lapin adulte telles que toutes les variétés cellulaires caractérisant le tissu de moelle osseuse en activité y pullulent en proportions considérables?

5° Ma réponse est affirmative car ce résultat peut être acquis et d'une façon massive en soumettant les animaux à des conditions expérimentales très simples.

Ce que je décrirai, ce n'est donc pas ce que l'on a pu déjà entrevoir, à savoir la multiplication anormale dans la rate d'une ou deux variétés de cellules (hématies nucléées ou mégacaryocytes ou polynucléaires).

C'est l'éclosion au sein de cet organe *envisagé à l'état adulte d'un tissu nouveau, tissu servant à différencier un autre organe, la moelle osseuse.*

Ce processus est le résultat d'une véritable réviviscence du tissu myéloïde en état de perennité latente.

Ces faits me serviront dans un prochain mémoire à présenter une conception nouvelle du plan de structure fondamentale de la rate et cette étude me permettra de montrer comment se produit dans un même organe ia synthèse des tissus myéloïde et lymphoïde se confondant en un tissu unique : le tissu hématopoiétique proprement dit.

EXPLICATION DES PLANCHES XIV, XV ET XVI

PLANCHE XIV

Septicémie éberthienne. Pulpe de la rate du lapin adulte à la 20e heure, suivant l'injection de bouillon de culture de bacille d'Eberth dans la veine marginale (1 centimètre cube).

Affluence de polynucléaires neutrophiles et d'hématies. Les polynucléaires ont ici un protoplasma rouge et homogène par suite de la fonte des granulations neutrophiles (amphophile d'Ehrlich). Les noyaux de beaucoup d'entre eux sont fragmentés. Le tissu est bourré de macrophages M, dont certains, M^{5}. M^{6}. M^{7}, ont une taille gigantesque. Au-dessous du macrophage M^{7} et à sa droite M^{12}. M^{13}. M^{14}. M^{15}. M^{16}, le tissu splénique semble effondré. Cet aspect est dû à la proportion considérable des macrophages chevauchant les uns sur les autres M^{8}. M^{9}. M^{10} et ne figurant que partiellement dans la préparation en raison de leur grande taille. Dans toutes les portions de la coupe, on reconnaît l'existence de ces éléments à la présence des noyaux vésiculeux d'aspect particulier et aux débris de toutes sortes groupés autour du noyau.

Dans ces macrophages, on trouve des polynucléaires soit entiers soit en voie de désintégration. Les débris du corps des leucocytes sont teintés de rouge ou de brun violet, les noyaux se fragmentent en boules bleues, violettes ou vertes.

Les hématies y subissent une désintégration aboutissant à la production de noyaux orangés M^{7} ou des coques vides M[13] M^{14}. Le pigment ferrugineux forme des blocs irréguliers jaune clair M^{17} ou des masses brunâtres M^{18}. (*Coloration* par éosine, orange, bleu de toluidine. *Fixation* par chlorure de *Hg*, iodochloruré iodé. Technique personnelle.)

M^{5}. Macrophage géant ayant accolé le contour de son protoplasma à la paroi d'un sinus. Il renferme 3 noyaux *n* et 2 polynucléaires *p* à protoplasma devenu homogène, à noyaux en début de fragmentation. Ces polynucléaires ont un protoplasma rose. Le polynucléaire *p'* a un protoplasma teinté de violet. Les grains violets et grains verts résultent de la désintégration de noyaux de polynucléaires.

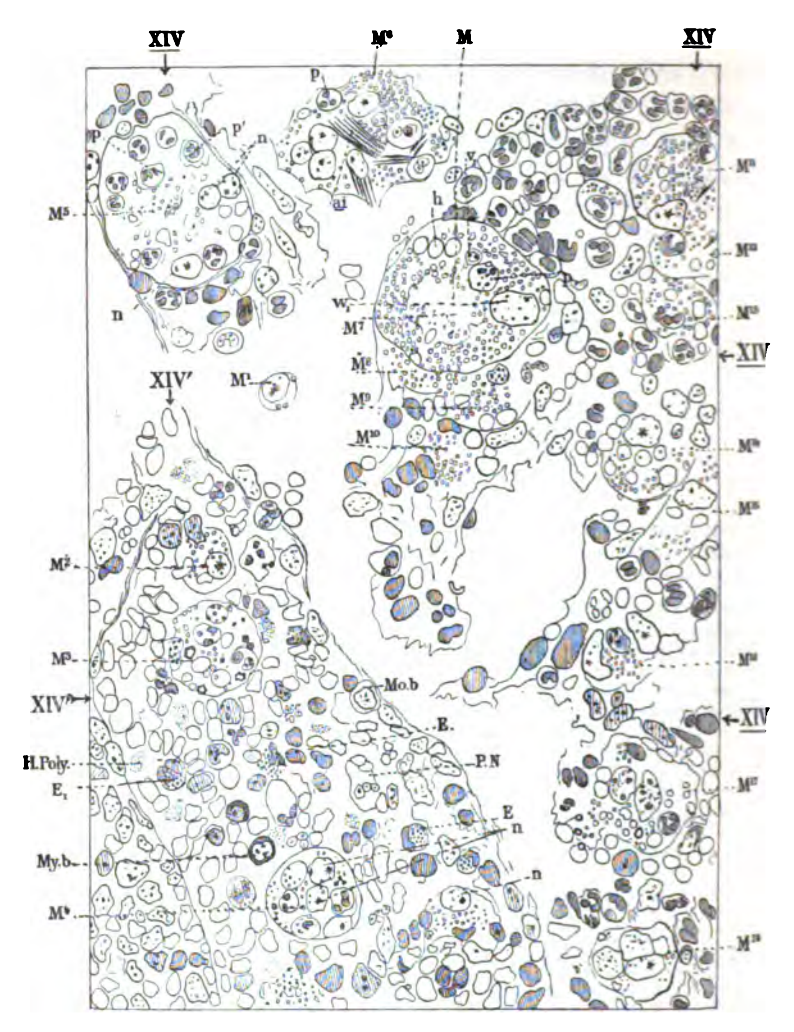
M^{6}. Macrophage renfermant 5 noyaux propres des grains verts et bleus reliquats de la désagrégation nucléaire des polynucléaires. Un fond jaunâtre dû à la présence de grains très fins de pigment ocre. 3 polynucléaires à protoplasma devenu violacé. Le noyau du polynucléaire *p*. est fragmenté, *ai*. Aiguilles violettes. Produits de transformation régressive de polynucléaires.

M^{7}. Macrophage géant, *h* 3 hématies encore intactes, *p*. Un polynucléaire à protoplasma violet sombre à noyau fragmenté en boules. Entre *p*. et *h*. une vacuole où se montre un corps rose ponctué de 2 granules violet sombre. C'est un débris de protoplasma leucocytaire conservant 2 débris nucléaires. Au centre magma orangé dû à la désintégration fragmentaire d'hématies. Ce macrophage renferme un énorme noyau W.

M^{17}. Nombreuses hématies en désintégration fragmentaire de couleur orangée. Entre elles des corps jaunes ou brun ; *pigment ocre*.

2 Noyaux propres au macrophage. 1 Polynucléaire.

XIV' Grande cavité sinusiale de la pulpe splénique d'une lapine pleine ayant subi



En raison de la complexité de la planche XIV, nous avons craint de la surcharger de tirets. C'est pourquoi nous avons pratiqué le décalque de la planche en question (voir figure ci-dessus), décalque auquel sont annexés tirets, lettres et légende qu'il sera facile de rapporter par comparaison à la planche XIV.

La même conduite a été tenue en ce qui concerne la partie inférieure de la planche XV (voir le décalque correspondant).

une injection intra-cellulaire seulement de 1/2 centimètre cube de bouillon de culture de bacille d'Eberth extrêmement atténué.

*M*¹. Macrophage moyen situé en dehors du sinus veineux, il ne renferme que 3 grains bleu vert, reliquat nucléaire de la désintégration d'un polynucléaire.

M² M³ M⁴. Grands macrophages en activité. En bas on aperçoit une portion seulement de 2 autres macrophages.

La pulpe de cette lapine *pleine* renferme un nombre proportionnellement considérable de polynucléaires éosinophiles *E*. on a dessiné autour de certains d'entre eux une membrane d'enveloppe, ce qui est inexact. *N. Noyau des macrophages.*

P N. Polynucléaires neutrophiles altérés. Les granulations des *P N*. ont disparu.

My. b. Un myélocyte basophile nettement différencié. Protoplasma basophile homogène. Noyau grand, vésiculeux, clair, 3 grains de chromatine isolés.

Mo. b. Mononucléaire basophile.

H. Poly. Hématie en désintégration polychromatophile.

Dans les macrophages *M³*. *M⁴*. en particulier on peut suivre la transformation régressive des polynucléaires. Le protoplasma de ces leucocytes est soit rose, soit violacé. Leurs noyaux sont à tous les stades de fragmentation ; ils sont violet sombre, bleus ou verdâtres. Le corps des macrophages renferme les débris nucléaires mis en liberté, des masses orangées : hématies en état de fonte et des corps jaunâtres irréguliers (pigment ferrugineux). Ces derniers se voient nettement en *M³*.

PLANCHE XV

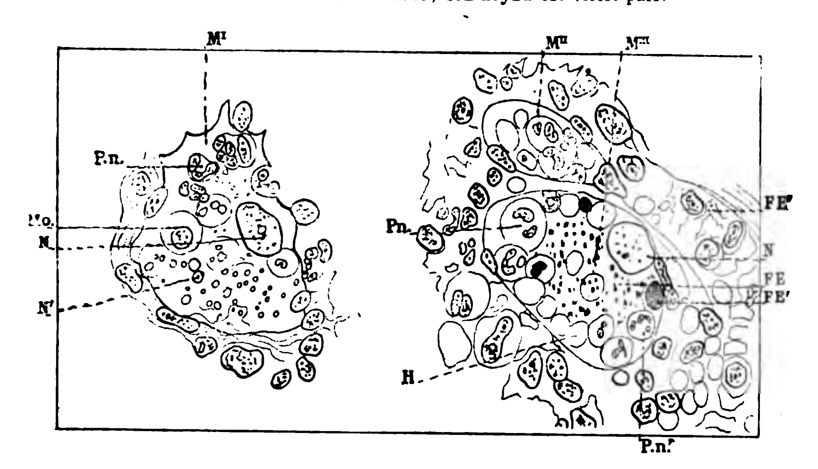
Rate de lapin adulte examiné dans les mêmes conditions que le lapin dont la pulpe splénique est représentée en XIV.

Ici la coloration initiale est due à picro-carmin hématéine concentrée. La réaction ferrique est obtenue par ferro-cyanure de K et HCL. (Contrôle par sulfhydrate d'ammoniaque.)

En haut une portion de la rate est d'un faible grossissement. Chambre claire Verick, oly. 6, ocul. 1 Stiassnie). La coloration bleue est due à la formation de ferro-cyanure ferrique obtenue par la réaction classique. Le fer est à l'état de division extrême dans les sinus de la pulpe où il forme des sortes d'effilochures bleues. Il est particulièrement abondant dans les macrophages géants reconnaissables même à un faible grossissement. Hématies en jaune. Leucocytes en violet carmin.

En bas. *M¹*. Macrophage géant. Fer à l'état de division extrême, peut-être à l'état liquide. *N. Noyau du macrophage.*

P. N. Polynucléaires neutrophiles (amphophiles) à peu près normaux, à noyau nettement foncé *Mo*. Mononucléaire en état de fonte ; son noyau est violet pâle.



N'. Boules violet pâle, résultant de la désagrégation du noyau de polynucléaires. Les boules violettes correspondent aux boules bleues, violet bleu, verdâtres figurant dans les macrophages de la Pl. XIV.

M''. Grand macrophage, accolé contre la paroi d'un sinus.

M'''. Macrophage géant étalé dans un cordon de Billroth. *P. n.* Polynucléaire à noyau au début de la fragmentation encore violemment teintée par hématéine.

P. n'. 3 Polynucléaires neutrophiles en état de karyolyse avancée. Les noyaux se résolvent en les boules violet pâle.

H. Hématies dont la teinte varie du jaune au vert bleuâtre. (Les hématies situées en dehors du macrophage auraient dû être représentées non pas avec cette teinte jaune orangée qui n'est pas celle de la préparation mais en jaune clair.) *FE*. Pigment ferrugineux dont la présence détermine cette teinte bleue foncée extraordinairement intense.

FE'. Blocs de pigment formant non plus une sorte de magma d'apparence semi-iquide, mais une boule solide.

N. Noyau du macrophage.

Comparer ce macrophage au *M'* de la planche XIV qui, est teinté par éosine-orange-bleu de toluidine.

FE''. Fer à l'état de division extrême dans un sinus veineux de la pulpe.

PLANCHE XVI

Rate de lapin adulte ayant subi en 12 jours l'injection de culture de bacille d'Eberth à la dose de 1 centimètre cube. Les 2 premières injections dans le tissu cellulaire sous-cutané, les 4 autres dans les veines auriculaires.

En haut. Limite d'un follicule. Les travées du reticulum sont épaissies. Elles limitent des alvéoles d'où essaiment vers la pulpe des mononucléaires basophiles arrivés à la phase de transformation en myélocytes basophiles. La préparation n'avait pas été suffisamment décolorée. Malgré la surcharge de bleu on reconnaîtra ces éléments à la prédominance de l'affinité basophile de leur protoplasma sur l'affinité basophile de leurs noyaux. Celui-ci est *grand*, *vésiculeux*, *relativement clair*, parsemé de grains de chromatine ne se disposant pas à la périphérie.

Dans cette portion de la préparation, un capillaire renferme 3 hématies nucléées disposées sur une file. L'*H. N.* du milieu expulse son noyau. La plus inférieurement placée des 3 est en état de division directe.

Au milieu et à droite. Portion de la pulpe d'un lapin tué dans les mêmes conditions que celui dont nous venons de nous occuper. On voit à côté d'hématies nucléées un myélocyte basophile dont le corps semble se couper à sa partie supérieure. Il s'agit là d'un artifice de préparation. (Protoplasma basophile homogène formant une sertissure foncée et étroite à un noyau vésiculeux, clair et de grande taille ponctué de 2 grains de chromatine de coloration peu intense).

Plus bas et à gauche un myélocyte basophile homogène s'allonge inférieurement en une sorte de pédicule. Il ne s'agit pas là d'un artifice de préparation, mais d'une forme de reptation. Dans ce pédicule, le protoplasma commence à s'éclaircir et se charge de granulations neutrophiles. *Début de transformation du myélocyte basophile en myélocyte neutrophile.*

En bas et à gauche. Idem. On a représenté un des sinus. Il est rempli d'hématies nucléées. La plupart ont le type du normoblaste d'Ehrlich. A ce moment, les hématies nucléées ne circulent pas dans le sang. Il y a donc réaction normoblastique latente. Deux hématies sont en état de mitose, ce que décèle l'aspect crénelé des bords du noyau. La représentation exacte de ces mitoses a été un peu négligée. On peut reconnaître en bas et à droite près de la paroi sinusiale un myélocyte basophile, vu de travers et recouvert par un gros noyau d'*hématie* nucléée mis en liberté.

IV

SUR UN CAS DE SARCOME ANGIOPLASTIQUE

PAR

M. Ch. DOPTER

Médecin aide-major de 1re classe.

(PLANCHE XVII)

Le sarcome angioplastique se rencontre assez rarement[1]. L'étude attentive d'un cas de cette variété de tumeur nous a permis de saisir certaines particularités, qui ont aidé à concevoir le mode d'évolution des myéloplaxes et des vaisseaux qui la caractérisent.

L'histoire du malade peut se résumer brièvement :

En janvier 1898, chez un homme de 28 ans, apparaît, sans phénomènes douloureux, sans réaction, une tumeur du testicule droit, dure, ligneuse, que l'on crut tout d'abord d'origine tuberculeuse ou syphilitique. En juin, se montrent des troubles digestifs (anorexie, vomissements bilieux, alternatives de diarrhée et de constipation), une augmentation de volume du foie, sans ictère, et un amaigrissement progressif. En juillet, il entre au Val-de-Grâce; M. le professeur Vaillard diagnostique un sarcome primitif du testicule, avec des noyaux secondaires hépatiques. En quelques jours, l'hypertrophie du foie subit un accroissement énorme : son bord inférieur descend à 5 travers de doigt audessous des fausses côtes; il s'étend, d'autre part, jusque dans le creux épigastrique, qui devient très douloureux. La palpation de l'abdomen dénote la présence de tumeurs profondes, développées probablement

1. Les cas actuellement connus sont peu nombreux : ce sont ceux de MALASSEZ (*Archives de physiologie*, 1878); CHAMBARD (*Société anatomique*, 1879); CARNOT et MARIE (*Société anatomique*, 1878); SCHWARTZ (*Société d'obstétrique*, 6 juillet 1900). M. BRAULT, professeur agrégé, en a observé un cas encore inédit. Il a bien voulu nous communiquer ses préparations; nous l'en remercions sincèrement.

aux dépens des ganglions. Un épanchement sanguinolent survient dans la plèvre droite, remontant jusqu'à l'angle de l'omoplate. Dyspnée, tachycardie. Le malade succombe sept jours après son entrée à l'hôpital, dans un état de cachexie profonde, après avoir présenté des phénomènes cérébraux.

L'autopsie complète n'a pu être faite. Seuls le testicule et le foie ont pu être examinés [1].

TESTICULE

Examen microscopique. — Le testicule droit est transformé en une masse de coloration jaunâtre, du volume d'une grosse orange, formant un ovoïde irrégulier, bosselé, le plus généralement de consistance dure. Quelques arborisations vasculaires sont perceptibles à la surface.

A la coupe, la tumeur est d'une coloration jaune uniforme. En quelques points, elle a subi une fonte partielle, donnant l'aspect d'une bouillie purulente. Quelques vaisseaux sectionnés donnent issue à un léger suintement sanguinolent. Le testicule et l'épididyme n'ont pu être décelés. Pas d'altération du cordon. Les ganglions abdominaux n'ont pu être examinés.

Examen microscopique. — La tumeur est constituée par une infinité de grosses cellules rondes, presque en contact les unes avec les autres, séparées entre elles par une substance interstitielle, amorphe et peu abondante. Leur protoplasma est granuleux et possède quelques prolongements très courts. Le noyau, volumineux, est unique, ou double, ovoïde ou en bissac. Des vaisseaux siègent au milieu de ce tissu néoplasique, n'ayant d'autres parois que les éléments précédemment décrits. En certains points, ces cellules rondes sont logées dans les interstices de fibres conjonctives et prennent parfois un aspect fusiforme.

Au milieu de ce tissu néoplasié, on perçoit des vestiges de canalicules séminifères altérés, étouffés par l'envahissement de la tumeur. Somme toute, on se trouve en présence d'un *sarcome globo-cellulaire*, et, par endroits, d'un *fibro-sarcome*.

FOIE

Examen macroscopique. — Le foie est très hypertrophié. La surface est bosselée par la présence de nombreux nodules néoplasiques, séparés par un parenchyme hépatique peu abondant, revêtant les caractères macroscopiques du foie muscade. Leur consistance est molle; leur volume varie entre celui d'une noisette et celui d'une orange. La coupe de l'organe montre celui-ci farci de semblables tumeurs, dont les plus grosses sont dégénérées et se désagrègent en une bouillie jaune ou

1. Ces pièces ont été présentées, en 1899, à la *Société anatomique*, avec un examen microscopique sommaire, que nous nous proposions alors d'approfondir ultérieurement.

brune, facilement enlevée par un filet d'eau. Toutes n'ont pas une coloration identique; les unes sont uniformément jaunâtres; d'autres n'ont plus cet aspect homogène; la surface de section montre des marbrures sinueuses, d'apparence splénisée, hémorrhagique, siégeant surtout à la périphérie du nodule (nodule semi-hémorrhagique); d'autres, enfin, sont presque totalement hémorrhagiques; il semblerait qu'on ait sectionné un caillot sanguin. Ces tumeurs, adhérentes au tissu hépatique, ne peuvent s'énucléer.

Examen microscopique. — L'examen histologique a porté sur chacune de ces trois variétés de nodules, de coloration différente.

A. *Nodule uniformément jaunâtre.* — La nodosité néoplasique s'est développée en plein tissu hépatique, qui lui forme une coque résistante, dont les parties avoisinant la périphérie de la tumeur ont subi des phénomènes de compression dus à son développement progressivement excentrique : aspect lamellaire des cellules hépatiques, dislocation des travées, atrophie, dégénérescence, pigmentation.

La tumeur est composée d'éléments identiques à ceux du testicule; sans plus insister, il s'agit là encore d'un sarcome globo-cellulaire, devenant, par endroits, du fibro-sarcome. Une seule remarque est digne d'intérêt : au milieu des éléments globo-cellulaires, séparés par un peu de substance interstitielle, quelques-unes de ces mêmes cellules se sont agglomérées, accolées entre elles pour former des amas compacts, semblant acquérir une individualité propre. Souvent, ces amas s'isolent du reste du tissu fondamental, dont ils se séparent par un espace clair, vide, ne se dessinant que sur une partie de leurs contours (pl. XVII, fig. 3). D'autres fois, l'agglomération se fait en couronne. Dans cette variété de nodosités, les vaisseaux sanguins revêtent exclusivement le type du système vasculaire des sarcomes.

L'étude des noyaux possédant le même aspect, donne les mêmes figures histologiques.

B. *Nodule semi-hémorrhagique.* — On retrouve ici les mêmes caractères que dans le nodule précédent, mais deux nouveaux éléments sont apparus : des *myéloplaxes* et de vastes *lacs sanguins.*

1. *Myéloplaxes.* — Ce sont de grandes plaques cellulaires, constituées par un protoplasma vivement coloré par l'éosine, assez grossièrement granuleux, et pouvant revêtir les formes les plus bizarres et les plus irrégulières. Les unes sont rondes, d'autres ovalaires, assez allongées parfois pour ressembler à un long ruban sinueux. La plupart de ces myéloplaxes présentent des prolongements en pointe, et même des expansions d'étendue variable, en continuité directe avec le corps protoplasmique, dont ils ont la texture moléculaire.

La dissociation par un séjour de quarante-huit heures dans l'alcool au tiers donne une idée plus parfaite de leur disposition générale. Ces cellules géantes sont de véritables masses protoplasmiques envoyant des ramifications en tous sens, les reliant à des éléments voisins analogues,

et formant en somme les nœuds d'un vaste réseau dont les mailles ne suivent aucune loi d'agencement réciproque. Si les coupes ne donnent pas le même aspect, c'est que la surface de section ne peut passer par toute l'étendue d'une formation aussi irrégulière; aussi pourra-t-on trouver des myélopaxes qui sembleront isolés, et dont, en réalité, plusieurs appartiendront peut-être au même élément.

La cellule géante renferme de nombreux noyaux, généralement bien colorés par l'hématoxyline, contenant un ou plusieurs nucléoles. Disposés sans aucun ordre, les uns occupent le centre, d'autres la périphérie du myéloplaxe; ils peuvent être disséminés au hasard; on les trouve parfois agglomérés dans un point restreint du corps protoplasmique. Le plus souvent, leur forme est ovalaire, mais ils donnent aussi lieu à des figures plus ou moins anguleuses. Ils deviennent parfois globuleux et, en ce cas, prennent moins bien la coloration; enfin on les voit subir des phénomènes de karyokinèse.

L'homogénéité du protoplasma est rarement absolue :

Les granulations ne sont pas toujours réparties également dans toute son étendue : aussi trouve-t-on fréquemment des portions plus claires les unes que les autres, notamment à la périphérie du myéloplaxe dont les bords prennent ainsi une transparence relative.

L'aspect uniforme de la cellule géante peut être troublé par la présence de véritables blocs de substance homogène, réfringente, vitreuse, prenant par l'éosine une teinte légèrement jaunâtre (pl. XVII, fig. 5 *b*). Isolés du protoplasma par un mince sillon qui les délimite très nettement, ils sont le plus souvent circulaires, parfois ovalaires, ou bien ce sont des carrés, des triangles dont les angles sont émoussés. Considérés dans l'espace, il est admissible qu'ils puissent figurer des sphères, des ovoïdes, des cubes, etc. Leurs dimensions peuvent varier. Les plus volumineux d'entre eux subissent habituellement une division secondaire en boules (pl. XVII, fig. 6 *n*).

Au centre de quelques-uns de ces blocs, on perçoit les vestiges d'un noyau altéré, déformé, sans limite précise, disparaissant parfois totalement, ne laissant plus à sa place que quelques granulations de chromatine.

Les cellules qui contiennent de ces blocs de substance apparemment nécrosée, sont rares dans ce nodule semi-hémorrhagique; fréquente au contraire est la disposition suivante :

On rencontre de grandes plaques cellulaires où l'on reconnaît très aisément la présence de cellules accolées les unes aux autres, dont les bords sont presque complètement fusionnés, pas assez cependant pour qu'on ne puisse reconnaître individuellement chaque élément (fig. 4). Nous reviendrons sur ce fait, quand il s'agira d'interpréter la genèse de la cellule géante.

Outre toutes ces formations, on constate dans le myéloplaxe des cavités offrant des aspects différents. Les unes sont complètement vides,

leur contour est flou, estompé; d'autres contiennent des débris cellulaires informes. d'apparence nécrosés, se colorant mal, ou même ne prenant plus aucune coloration, se présentant comme des corps mal définis, granuleux, effrités. Leur forme est habituellement ovalaire, mais parfois irrégulière, comme festonnée; elles semblent alors résulter de la fonte de plusieurs lacunes en une seule plus volumineuse; en ce cas, elles peuvent occuper une grande partie de la surface cellulaire. Les cavités de ce genre ne se voient que rarement dans le noyau que nous décrivons. D'autres offrent au contraire un caractère de fréquence plus accentué : leur intérieur est comblé par des éléments figurés du sang : globules rouges adultes, hématies nucléées et parfois des leucocytes. Leur forme est habituellement régulière, circulaire ou ovalaire. La limite qui les circonscrit est rarement floue, comme celle des lacunes non vasculaires : elle s'accuse nettement par une ligne de protoplasma condensé, renforcé à ce niveau dans sa texture moléculaire (pl. XVII, fig. 1 *c*).

Ces cavités sanguines n'occupent aucun siège de prédilection dans la cellule géante : centrales, elles sont de petites dimensions et ne soutiennent généralement que des hématies nucléées ou non; latérales, elles prennent un grand développement; elles sont limitées d'un côté par la masse cellulaire et extérieurement par un mince filet de protoplasma (fig. 1) ressemblant à la paroi d'un capillaire sanguin[1], contenant des noyaux allongés et dépendant réellement du myéloplaxe. Ce véritable vaisseau dont le volume dépasse souvent celui de l'élément dans lequel il a pris naissance, peut charrier des cellules sarcomateuses ou même des cellules géantes.

D'autre fois, la cavité n'est plus fermée de toutes parts, comme les précédentes, elle s'ouvre à l'extérieur et prend l'aspect d'un infundibulum en doigt de gant. La figure 2 (*i*) (pl. XVII), le prouve nettement : de plus elle montre cette cavité borgne en rapport direct avec un capillaire sanguin, conduisant dans un réseau vasculaire angiomateux.

Certains myéloplaxes semblent divisés en deux parties inégales par un capillaire, dont ils constituent réellement la paroi.

D'autres se voient sur les bords des lacs sanguins. Ils sont, d'un côté, en contact immédiat avec le tissu néoplasique fondamental, auquel ils peuvent être rattachés par un pédicule, de l'autre, ils baignent sur leur plus grande étendue, dans le sang de ces formations vasculaires. Une cellule géante peut être trouvée isolée au milieu d'un vaste sinus; ce n'est parfois qu'une apparence : sur une couche un peu épaisse, on peut, en faisant varier la vis micrométrique, voir le pédicule situé dans un plan supérieur ou inférieur à celui du myéloplaxe, relier ce dernier à la tumeur.

1. Parfois cette paroi se rompt et le sang s'épanche dans l'espace virtuel signalé autour de l'élement (fig. 1), Ce n'est pas une hypothèse : nous avons pu nous rendre compte du fait en maints endroits de nos préparations.

Quoi qu'il en soit. on voit quels rapports étroits les cellules géantes affectent avec les formations vasculaires, intra ou extra-cellulaires.

2° *Sinus sanguins.* — Outre les vaisseaux que l'on rencontre dans le tissu fibro-sarcomateux primordial, avec tous leurs caractères habituels, outre les cavités sanguines qui semblent de prime abord développées aux dépens des cellules géantes, on perçoit de vastes lacs vasculaires, siègeant de préférence à la périphérie du nodule. Irréguliers dans leur forme et leur développement, ils n'ont de limite que l'élément histologique qui leur offre une barrière assez résistante pour empêcher leur envahissement progressif. Tantôt c'est le tissu hépatique qu'ils refoulent, tantôt le tissu globo-cellulaire qu'ils dissocient petit à petit, ou le tissu fibro-sarcomateux qu'ils pénètrent, le liquide sanguin s'infiltrant dans les interstices des fibrilles conjonctives, ainsi séparées mécaniquement.

Leur contenu est composé surtout de globules rouges, accolés les uns aux autres, de leucocytes, puis de cellules sarcomateuses dissociées, de débris divers, fragments nécrosés de myéloplaxes, de eellules géantes normales dont les unes baignent au milieu du sinus, dont d'autres sont rattachées au tissu néoplasique par un pédicule de volume variable.

La cavité est le plus souvent divisée par des filaments fibrineux, formant un réseau dont les mailles emprisonnent les éléments précédents. D'autres fois, la fibrine se dispose en lamelles concentriques, couche par couche, comme elle le fait dans les anévrysmes sacciformes.

En somme on a devant les yeux l'image d'une vaste inondation sanguine qui a envahi une grande partie du noyau néoplasique. C'est à elle qu'il faut attribuer la présence des marbrures rougeâtres signalées à la coupe macroscopique de cette variété de nodule.

C. *Nodule hémorrhagique.* — La même structure histologique se retrouve dans cette dernière variété de noyaux; la seule différence réside dans la plus grande abondance des myéloplaxes, possédant les mêmes caractères que dans les nodules précédents, la plus grande fréquence de cavités sanguines et de blocs de nécrose contenus dans leur intérieur. Dans beaucoup de ces cellules géantes, le protoplasma inaltéré est en quantité infime, laissant place aux formations vasculaires et nécrobiotiques; la figure 7 (pl. XVII) montre une masse protoplasmique presque complètement constituée par des blocs nécrosés; de même les lacunes contenant les débris cellulaires, peuvent devenir si nombreuses et si confluentes dans le même élément, que ce dernier ressemble parfois à un véritable crible. D'autre part, un myéloplaxe peut être totalement ou presque totalement envahi par des vacuoles sanguines; il n'est plus constitué alors que par des globules rouges, quelques vestiges de noyaux altérés, le tout étant limité par un mince filet de protoplasma (fig. 1 *m*).

De plus, les lacs sanguins prennent dans ce nodule un développement extraordinaire, laissant en très minime quantité le tissu fibro-

sarcomateux sain ou nécrosé; dans certains noyaux semblables, il n'en est même plus trace.

Telles sont les particularités histologiques de cette tumeur en tout comparable à celles que Malassez a décrites et que, en raison des rapports directs et immédiats des myéloplaxes, avec le système vasculaire, il a nommées *sarcomes angioplastiques*. Il est à remarquer cependant que la tumeur primitive du testicule n'était qu'un sarcome typique et banal; en se propageant au foie, elle a pris une orientation spéciale, angioplastique, dont toutes les étapes successives sont représentées par les différentes variétés de nodules : les noyaux gris jaunâtres étaient l'image presque fidèle du néoplasme testiculaire; dans les noyaux marbrés, splénisés, sont apparus des cellules géantes et des vaisseaux sanguins qui arrivent tous deux à l'apogée de leur développement dans la nodosité hémorrhagique. Tous les nodules cependant n'ont pas subi une semblable évolution, car dans les deux premières variétés, il s'en trouvait qui avaient subi la fonte caséeuse et dont la dégénérescence était venue arrêter les progrès de l'orientation angioplastique. Néanmoins, pour la plupart, la série des transformations successives du noyau gris en noyau semi-hémorrhagique, puis en noyau hémorrhagique est de toute évidence.

De telles conditions étaient éminemment favorables pour étudier le développement des cellules angioplastiques et élucider peut-être cette question encore obscure.

GENÈSE ET ÉVOLUTION DES CELLULES ANGIOPLASTIQUES

L'étude des nodules uniformément jaunâtres a révélé dans le tissu sarcomateux la présence d'amas composés d'éléments globo-cellulaires juxtaposés, non modifiés dans leur structure; ces amas, tranchant par leur aspect compact sur le fond du tissu néoplasique fondamental, s'isolaient de ce dernier par une scissure partielle, vide de tout élément histologique.

Cette formation paraît bien représenter le premier stade de la naissance des cellules géantes; on pourrait le nommer

le *stade embryonnaire*. Ce qui semble prouver la véracité d'une semblable affirmation, c'est que, dans les nodules semi-hémorrhagiques contenant les mêmes amas, on rencontre, en assez grande quantité, de vastes plaques composées de cellules possédant chacune un noyau, accolées les unes aux autres. Leurs limites sont encore conservées, mais deviennent floues et tendent à se confondre avec celles des éléments voisins; le protoplasma plus grenu semble s'être gonflé pour permettre l'accolement ultérieur; le noyau s'est peu ou pas modifié. Chez d'autres (fig. 4, pl. XVII), l'évolution est plus avancée : certains points offrent la même structure; cependant, les cellules adjacentes possèdent un ou plusieurs noyaux; certains autres montrent le protoplasma devenu complètement homogène (*p*, fig. 4); les cellules se sont fusionnées et les noyaux se sont irrégulièrement disséminés comme dans la cellule adulte; une vacuole peut déjà se dessiner (*v*) où l'on peut percevoir le vague contour de globules rouges. On pourrait appeler cette nouvelle phase *stade intermédiaire*.

La présence de l'espace virtuel qui sépare l'amas primitif du tissu sarcomateux est encore une preuve de la signification que nous donnons à cette agglomération cellulaire; on le retrouve dans les formations plus avancées, arrivées à l'âge adulte. C'est de lui qu'on a même voulu faire un espace lymphatique, en raison de l'apparence endothéliale de sa limite extérieure.

En somme, tout se passerait comme pour la cellule géante tuberculeuse. Charcot et Gombault[1] avaient ainsi défini sa structure histologique : « le tissu qui la constitue est composé d'éléments cellulaires agglomérés, mais ces éléments ont subi une modification qui a eu pour effet de les souder les uns aux autres, en amenant la fusion de leur protoplasma. Les caractères de cette modification consistent dans le gonflement du protoplasma, son état grenu, sa tendance à l'accolement... » D'après la conception nouvelle de M. Metchnikoff[2], la cellule géante se forme aux dépens des éléments

1. Charcot et Gombault, *Progrès médical*, 1878.
2. Metchnikoff, *Leçons sur l'inflammation*, 1892, p. 190.

phagocytaires d'origine mésodermique qui s'agglomèrent et se réunissent en amas. « Les cellules épithélioïdes se fusionnent à plusieurs pour engendrer des cellules géantes. » Ce rapprochement méritait d'être fait, tant l'analogie paraît frappante pour la genèse de formations dont la nature est cependant toute différente.

La cellule une fois constituée, le protoplasma devenu homogène subit une végétation énorme en prenant tous les caractères précédemment décrits. Les noyaux se multiplient. En même temps, il se creuse des vacuoles, les unes vides, les autres vasculaires, le nombre et le volume de ces dernières s'accroissant avec les progrès de l'orientation subie. C'est le *stade adulte*.

Puis, en certains points, la cellule commence à subir un processus dégénératif que l'on trouve à son maximum dans les nodules hémorrhagiques à centre caséeux; on arrive ainsi à la dernière phase, le *stade de dégénérescence*.

DÉGÉNÉRESCENCE ET MORT DE LA CELLULE ANGIOPLASTIQUE

Cette dégénérescence s'opère suivant plusieurs modes : la *dégénérescence granuleuse* s'observe rarement; quand elle se produit, c'est principalement à la périphérie de l'élément, le protoplasma devient friable et s'effrite, le phénomène s'accusant très nettement sur les bords d'une cellule baignée par le contenu des sinus vasculaires.

La *dégénérescence pigmentaire* est plus rare encore.

La plus importante est la dégénérescence par *nécrose de coagulation*.

Elle se manifeste par la production de ces blocs signalés dans la description des myéloplaxes, le plus souvent sphériques, constitués par une substance homogène, d'aspect vitreux, simples ou divisés secondairement en boules plus petites; ils s'isolent nettement de la masse protoplasmique par un mince espace clair, ressemblant à un véritable sillon d'élimination qui se creuse autour d'une portion gangrénée, destinée à abandonner l'élément dont elle faisait partie; les noyaux compris dans le processus dégénèrent aussi. Le bloc, une fois détaché de la cellule, s'effrite et se résout en corps

granuleux, informes (fig. 5, *d*, pl. XVII), jaunâtres d'abord, devenant ensuite incolores et finissant par disparaître. Des vacuoles se forment ainsi par la désintégration partielle du myéloplaxe. Le protoplasma qui les limite, intact tout d'abord, devient friable sur une petite étendue de son pourtour et prend un aspect flou, estampé.

Plusieurs blocs semblables peuvent aussi se former côte à côte et devenir confluents ; néanmoins ils gardent d'abord leur individualité, séparés les uns des autres par un simple filet de protoplasma. La rupture de ce dernier laisse plusieurs cavités communiquer entre elles : ainsi se constituent de grandes lacunes, telles que le montrent la figure 5 en *d*, et la figure 7 en *b'*. Le processus se généralisant à toute l'étendue de la cellule, et le protoplasma subissant ce travail de morcellement progressif, le myéloplaxe s'évide parallèlement, et à un moment donné, cesse complètement d'exister.

Toutes les cavités rencontrées dans la cellule géante ne comportent donc pas la même signification ; les unes, vacuoles stériles de Malassez, analogues à celles que Rouget a décrites dans les éléments vaso-formateurs des larves d'amphibiens, sont destinées à l'accroissement des bourgeons vasculaires embryonnaires ; elles représentent un phénomène d'activité cellulaire. Les autres dont la formation vient d'être signalée, sont l'expression de la désintégration protoplasmique. Il importe donc de ne pas se méprendre sur leur valeur respective. Leur répartition dans les diverses variétés de nodules en est bien une preuve. Les premières ne se voient que dans les noyaux néoplasiques, où le développement vasculaire est encore en voie d'extension ; les secondes ne se rencontrent que là où se produit la dégénérescence.

La conception de la genèse des myéloplaxes est d'un grand secours pour aider à saisir la nature de ces productions angioplastiques.

NATURE DE LA CELLULE ANGIOPLASTIQUE

Malassez se demandait « si les cellules proviennent d'une néoformation complètement indépendante du système vascu-

laire général,... ou si elles ne sont qu'un simple bourgeonnement de vaisseaux préexistants ».

Le mode de genèse, précédemment décrit, semble plaider en faveur de la première proposition; on a vu l'agglomération de cellules rondes sarcomateuses, représentant le futur myéloplaxe, se constituer en dehors de tout élément vasculaire : le nodule où on les rencontre primitivement étant totalement dépourvu de vaisseaux caractéristiques de cette tumeur.

Cette conception n'exclut cependant pas la seconde, car il est possible que ces myéloplaxes, nés *indépendamment du système vasculaire général*, viennent ultérieurement se mettre en contact avec ce dernier; les rapports réciproques de ces deux formations le démontrent suffisamment.

Pour résoudre le problème, Malassez s'est demandé si les vacuoles remplies de sang des cellules géantes, n'étaient « que les prolongements des voies circulatoires, ou si elles en étaient indépendantes ». A la vérité, les figures qu'on a sous les yeux sont favorables à l'une et l'autre interprétation.

Certaines vacuoles sanguines intra-cellulaires, de petites dimensions, isolées dans une masse protoplasmique néoformée, encore indépendante du système vasculaire général, semblent être nées sur place. Leur contenu, globules rouges, hématies nucléées, le plus souvent sans globules blancs[1], confirme l'hypothèse. De plus, certaines cellules géantes, à un moment donné, complètement composées de semblables cavités, paraissent s'être totalement employées à un rôle vaso-formateur.

Ces cavités cependant ne sont pas toujours indépendantes : La présence de cellules sarcomateuses ou même de myéloplaxes charriés pour certaines d'entre elles qui prennent l'aspect d'un véritable vaisseau, montre leurs rapports avec le système sanguin général, puisque les mêmes éléments se

1. La présence de globules blancs dans ces vacuoles n'est plus un argument contre cette interprétation, depuis que M. Milian (*Société de Biologie*, 1898) a démontré, dans l'épiploon du cobaye jeune, l'existence de cellules vasoformatives à leucocytes (lymphocytes).

retrouvent dans les sinus vasculaires; puis on a vu des infundibula contenant les éléments figurés du sang se creuser dans le myéloplaxe, et se mettre en communication avec un capillaire conduisant dans une espèce d'angiome caverneux. Et ainsi la cellule angioplastique semble bien n'être qu'un bourgeonnement embryonnaire de vaisseaux déjà constitués. et s'accroissant par les vacuoles vides (vacuoles stériles de Malassez) à la façon des capillaires embryonnaires (Rouget .

Les faits sont donc en faveur des deux hypothèses.

L'étude qui vient d'être faite amène aux conclusions suivantes :

1° Un sarcome primitif du testicule, en se propageant au foie, a pris une orientation angioplastique. Les différentes phases de cette évolution ont pu être suivies successivement par l'examen de diverses variétés présentées par les nodules hépatiques secondaires.

2° La genèse des cellules géantes angioplastiques se fait indépendamment de tout système vasculaire, probablement par l'accolement de plusieurs cellules sarcomateuses (stade embryonnaire). Cette agglomération constituée, le protoplasma se gonfle pour permettre la fusion des éléments juxtaposés (stade intermédiaire) dont l'ensemble, devenu homogène, forme le myéloplaxe qui se développe ultérieurement en opérant sa différenciation angioplastique (stade adulte). La cellule géante enfin dégénère par la nécrose de coagulation (stade de dégénérescence) et meurt par morcellement de son protoplasma.

3° La cellule angioplastique joue, selon toute évidence, un rôle vaso-formateur; elle paraît aussi destinée à l'accroissement progressif de vaisseaux préexistants.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XVII

FIG. 1. — Cellule angioplastique adulte.

M. Myéloplaxe avec *n*, ses noyaux.
c. Cavités sanguines intracellulaires.
v. Cavité sanguine développée latéralement.
m. Myéloplaxe presque totalement envahi par la différenciation angioplastique.
f. s. Tissu fibro-sarcomateux.

FIG. 2. — Cellule angioplastique adulte et vaisseaux angiomateux.

M. Myéloplaxe avec *n*, ses noyaux.
v. *v'*. *v''*. *v'''*. Cavités vasculaires dont l'ensemble forme angiome.
c. Capillaire sanguin faisant communiquer l'infundibulum *i* intra-cellulaire avec l'angiome.
f. s. Tissu fibro-sarcomateux.

FIG. 3. — Stade embryonnaire de la cellule géante.

g. Tissu sarcomateux globo-cellulaire.
M. Amas de cellules sarcomateuses accolées entre elles.
e. Espace virtuel séparant l'amas du tissu sarcomateux fondamental.

FIG. 4. — Myéloplaxe au stade intermédiaire.

c. Cellules à protoplasma tuméfié se fusionnant entre elles. La région représentée par la lettre *p* montre une partie du myéloplaxe devenu complètement homogène.
v. Vacuole sanguine néoformée.
e. Espace virtuel.

FIG. 5. — Myéloplaxe en dégénérescence.

M. Myéloplaxe.
b. Vacuoles contenant un bloc de protoplasma nécrosé.
d. Vacuole irrégulière contenant des débris nécrosés. (La dégénérescence est plus accusée.)
v. Vacuole vide.
t. Vacuole contenant un bloc transparent hyalin non coloré.
f. s. Tissu fibro-sarcomateux.

FIG. 6. — Myéloplaxe à une phase de dégénérescence plus avancée.

M. Myéloplaxe.
v. Cavité sanguine contenant des hématies nucléées.
b. Blocs de nécrose.
n. Bloc nécrosé divisé secondairement en boules.
y. Noyaux globuleux.

FIG. 7. — Myéloplaxe bordant un gros vaisseau, dégénérant en masse.

Le protoplasma P a presque complètement disparu, transformé dans une plus grande partie par des blocs de nécrose *b* et des phases plus ou moins accusées *b'*.

III

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'HÉRÉDITÉ DE LA TUBERCULOSE

INFLUENCE DES POISONS TUBERCULEUX

PAR

M. le Dr G. CARRIÈRE
Professeur agrégé
Chargé du cours de Clinique médicale infantile à l'Université de Lille.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DES CLINIQUES.)

« Une expérience douloureuse et séculaire, disait Ville-
« min, nous a appris que les enfants issus des tuberculeux
« couraient de grands risques de devenir eux-mêmes
« atteints de la cruelle maladie. »

I

La notion de l'hérédité tuberculeuse est en effet solidement établie et universellement admise.

On cesse de s'entendre quand on veut savoir ce qui est héréditaire, si c'est la maladie elle-même ou seulement une prédisposition spéciale à contracter cette maladie?

Pour les uns en effet le tuberculeux transmet directement le bacille de Koch à sa descendance. Ses enfants naissent tuberculeux. On trouve à l'heure actuelle plusieurs observations soigneusement recueillies où il en fut ainsi. Mais sans être aussi absolu que Villemin il faut bien avouer que ce sont là des cas si spéciaux qu'on s'empresse de les signaler lorsque l'on en observe.

Dans l'immense majorité des cas le tuberculeux trans-

met à ses descendants un état diathésique héréditaire comme l'appelle Landouzy, une aptitude spéciale à contracter la tuberculose ou une inaptitude à la vie. (La polyléthalité des enfants de souche tuberculeuse est aujourd'hui bien connue.)

Arloing, lui aussi, admet cette hérédo-prédisposition, en se basant sur les expériences de Courmont et admet que le bacille de Koch fabrique des poisons favorisants.

« Les bacilles contenus dans la lésion sécrètent des pro-
« duits solubles prédisposants qui, déversés dans le torrent
« circulatoire, imprègnent le fœtus. L'enfant vient au monde
« sans lésion, sans trace apparente, avec un bon état géné-
« ral. Il est cependant si bien imprégné de produits solubles
« prédisposants que son organisme offrira un terrain spécia-
« lement apte à se laisser infecter par la tuberculose. »

Charrin et Roger ont déjà signalé l'action des poisons bactériens sur la descendance des animaux en expérience : leurs petits naissent malingres, chétifs, résistent mal à l'infection. Depuis deux ans je poursuis des expériences sur ce sujet.

J'ai voulu voir qu'elle était l'action des produits solubles sur la descendance et savoir s'ils avaient une action prédisposante.

1re Série. — J'ai injecté à des cobayes le produit distillé de cultures de bacilles de Koch sur bouillon glyco-pepto-glycériné. Les doses injectées ont varié entre 30 et 40 centimètres cubes à doses fractionnées espacées.

Les deux géniteurs ayant reçu chacun 30 centimètres cubes de ce liquide en 6 mois ont été accouplés : la femelle a eu 3 fœtus avant terme et morts.

Deux autres géniteurs ayant reçu chacun 45 centimètres cubes du liquide distillé en 5 mois ont été accouplés et ont eu aussi 2 fœtus morts et avant terme.

Dans une autre série d'expériences les mâles seuls reçurent 35 centimètres cubes de liquide distillé. Accouplés à 2 femelles ils eurent le premier : 2 fœtus morts et 1 vivant; le second : 2 fœtus morts et 1 chétif et malingre qui survécut.

Dans une troisième expérience les deux femelles ayant reçu chacune 40 centimètres cubes de liquide distillé, en 5 mois, furent accouplées à deux mâles, toutes deux eurent chacune 1 fœtus mort.

2e Série. — J'ai injecté à des cobayes le résidu de la distillation des cultures.

a) Les deux géniteurs (mâle et femelle) ayant reçu chacun 25 centimètres cubes de ce liquide en 5 mois furent accouplés et donnèrent 2 fœtus morts.

Deux autres (mâle et femelle) donnèrent seulement 1 fœtus mort.

b) Deux mâles ayant reçu chacun 30 centimètres cubes du liquide en 4 mois furent accouplés à deux femelles saines.

L'un donna : 3 petits chétifs qui survécurent; l'autre donna : 1 fœtus mort.

c) Deux femelles ayant reçu chacune 30 centimètres cubes du liquide, en 4 mois donnèrent après accouplement à 2 mâles sains :

L'un donna : 2 fœtus morts, et 1 petit malingre, qui mourut le 6e jour; l'autre : 1 petit qui mourut au 8e jour et 2 qui survécurent.

Du bouillon glyco-pepto-glycériné distillé et injecté de la même façon n'a rien produit sur la descendance des animaux en expériences.

3e Série. — J'ai injecté à des animaux un extrait éthéré du corps de bacilles de Koch, à doses fractionnées et espacées.

a) Deux géniteurs (mâle et femelle) ayant reçu chacun 30 centimètres cubes de cet extrait en 6 mois, donnèrent naissance à 3 petits qui moururent du 5 au 15e jour.

Deux autres dans les mêmes conditions donnèrent 1 petit qui vécut et 2 fœtus morts.

b) Deux mâles ayant reçu chacun 30 centimètres cubes de cet extrait en 6 mois, donnèrent après accouplement à des femelles saines :

L'un 3 petits qui vécurent chétifs; l'autre, 2 petits qui vécurent et 1 qui mourut le 5e jour.

c) Deux femelles ayant reçu chacune 30 centimètres cubes de cet extrait en 6 mois, donnèrent après accouplement à 2 mâles sains.

L'une : 1 fœtus mort, 2 petits qui moururent le 6e et le 15e jour, 1 qui survit; l'autre : 2 fœtus morts, 1 qui survit, malingre et chétif.

L'éther injecté à ces doses n'influence nullement la gestation.

4e Série. — J'ai injecté à des cobayes un extrait toluolé du corps et des cultures du bacille de Koch, à doses fractionnées et espacées.

a) Deux mâles et deux femelles ayant reçu 35 centimètres cubes de cet extrait en 7 mois, donnèrent après accouplement : 3 fœtus morts, 2 petits qui moururent du 5e au 10e jour, 2 petits qui survécurent très chétifs.

b) Deux mâles ayant reçu 35 centimètres cubes de cet extrait en 7 mois, donnèrent après accouplement à deux femelles saines.

2 petits qui moururent le 15e et le 20e jour, 6 petits qui vécurent.

c) Deux femelles qui avaient reçu chacune 35 centimètres cubes du même extrait en 6 mois, donnèrent après accouplement à 2 mâles sains :

3 petits qui moururent du 6e au 9e jour, 2 qui survécurent.

Le toluol injecté aux mêmes doses est sans action sur la gestation.

5e Série. — J'ai injecté à des cobayes un extrait xylolé de corps et de cultures de bacilles de Koch à doses fractionnées et espacées.

a) Deux mâles et deux femelles ayant reçu chacun 35 centimètres cubes de cet extrait en 6 mois et demi donnèrent naissance à 2 petits chétifs morts du 12e au 14e jour, 2 petits qui survécurent.

b) Deux mâles ayant reçu chacun 35 centimètres cubes du même extrait en 6 mois et demi donnèrent après accouplement à deux femelles saines :

6 petits qui survécurent.

c) Deux femelles qui reçurent chacune 35 centimètres cubes du même extrait en 6 mois et demi donnèrent après accouplement à deux mâles sains :

2 petits morts du 6e et 8e jour, 4 petits qui survécurent.

Le xylol injecté à cette dose ne modifie pas la gestation des cobayes.

Conclusion. — Les poisons tuberculeux influencent la gestation.

Injectés aux cobayes ils font diminuer le nombre des portées; ils provoquent la mort du fœtus; la mort prématurée des petits; une faiblesse constitutionnelle. Ces accidents sont surtout accentués quand les deux géniteurs ont été imprégnés de ces poisons.

Ils sont bien moins marqués quand les mâles seuls ont reçus ces poisons.

A l'autopsie des fœtus morts, à celle des petits morts dans les 15 premiers jours, on ne trouve pas de lésions bacillaires. On n'observe pas d'altérations macroscopiques.

C'est le produit de distillation des cultures qui s'est montré le plus actif et le plus nocif. Viennent ensuite le résidu de la distillation, l'extrait toluolé, l'extrait éthéré et l'extrait xylolé.

II

Nous avons recherché si les petits issus de générateurs imprégnés de ces poisons tuberculeux que nous avons étudiés, n'étaient pas plus facilement tuberculisables que les autres cobayes issus de parents sains.

Pour ce faire, ces animaux étaient inoculés vers l'âge de

5 mois avec 1 centimètre cube d'une culture pure de bacille de Koch. Un témoin de même âge et de poids aussi rapproché que possible recevait exactement la même dose de la même culture.

Voici réunis dans un tableau les résultats de ces expériences :

NATURE DU POISON INJECTÉ	NOMBRE	GÉNITEURS IMPREGNÉS		MORT APRÈS	LÉSIONS
Produit de la distillation des cultures.	1	Père	300	30 jours	Tubercul. généralisée.
	1	—	280	27 —	—
	Témoin		320	40 —	Tuberculose des ganglions, de la rate et du foie.
Résidu de la distillation.	1	Père	290	50 jours	Tubercul. généralisée.
	1	—	250	49 —	—
	1	Mère	260	27 —	—
	1	—	300	21 —	—
	Témoin		300	93 —	—
Extrait éthéré.	1	Père et mère	250	25 jours	Tubercul. généralisée.
	1	Père	240	50 —	—
	1	—	280	55 —	—
	1	Mère	250	27 —	—
	1	—	270	31 —	—
	Témoin		220	62 —	Tubercul. péritonéale.
Extrait toluolé.	1	Père et mère	230	33 jours	Tubercul. généralisée.
	1	— —	280	30 —	—
	1	Père	300	90 —	—
	1	—	310	80 —	—
	1	Mère	280	42 —	—
	1	—	275	37 —	—
	Témoin		250	72 —	—
Extrait xylolé.	1	Père et mère	250	31 jours	Tubercul. généralisée.
	1	— —	280	35 —	—
	1	Père	300	102 —	—
	1	—	290	105 —	—
	1	Mère	270	60 —	—
	1	—	280	54 —	—
	Témoin		290	124 —	—

Il résulte de ces faits :

1° Que les poisons tuberculeux injectés aux générateurs

ont manifestement rendu leurs descendants plus sensibles à la tuberculose.

2° Que cette sensibilité est plus grande chez les cobayes provenant de père et mère imprégnés, moins grands si la mère seule l'était, bien moins grande encore si le père seul l'était.

Ainsi se trouve vérifié ce que disait Landouzy : « Ce n'est pas seulement dans sa santé personnelle et dans son existence que l'homme est contagionné par la tuberculose; c'est sa descendance qui est entachée, la race tout entière qui est menacée. » Ces faits nous ont semblé dignes d'intérêt puisqu'ils sont la confirmation de l'hypothèse théorique de M. Arloing citée au commencement de ce travail.

V

DE LA MAMMITE CHRONIQUE CHEZ L'HOMME ADULTE

PAR MM.

NICLOT et **MASSOULARD**

Médecin-Major, Répétiteur à l'École du Service de Santé militaire ; Médecin aide-major.

Historique. — L'histoire de la mammite chronique s'ouvre par une erreur de diagnostic. Le 5 septembre 1834, Sédillot enlevait un sein qu'il croyait squirrheux. En réalité il s'agissait d'une mammite chronique.

En 1852, Robelin publie les cas de mammite chronique qu'il a observés dans le service de Larrey et insiste surtout sur les bons résultats de la compression dans le traitement de cette affection [1].

Velpeau, dans les quelques pages de son Traité des maladies du sein, qu'il consacre à la pathologie de la mamelle de l'homme, signale l'existence de la mammite chronique. Il l'appelle « induration chronique », prétend qu'elle n'existe « que chez des sujets dont le système et les fonctions sexuels sont encore mal établis » et en fait une forme particulière de la mammite de la puberté.

Horteloup, dans sa thèse d'agrégation, consacre un chapitre spécial à la mammite des adultes. Contrairement à l'opinion de Velpeau, il pense que cette mammite doit être distinguée de celle de la puberté. « D'après les faits que j'ai réunis, dit-il, je crois indispensable de séparer ces deux états

1. Robelin, Du sein chez l'homme et de ses maladies (*Thèse* de Paris, 1852).

pathologiques, l'un survient sous l'influence d'un grand phénomène physiologique, l'autre sans qu'il soit possible d'admettre une semblable étiologie, le premier a une terminaison variable, mais que la thérapeutique ne modifie pas; le deuxième, au contraire, peut être enrayé sous l'influence d'un traitement rationnel. Je ne sais si je me suis abusé, mais il m'a semblé, en parcourant les observations, qu'il y avait là une maladie ayant quelque chose de spécial que le médecin doit connaître pour ne pas se compromettre [1]. »

Horteloup donne 7 observations et une étude assez complète au point de vue clinique.

En 1889, Laurent essaye de mettre au point la question, il distingue trois formes : la mammite aiguë, la mammite des phtisiques et la mammite chronique. Cette forme est, dit-il, moins connue que les précédentes, et « on n'en a cité qu'un petit nombre d'observations [2] ».

M. Hassler publie en 1894, à la suite de l'observation d'un cas qui avait nécessité l'intervention sanglante, le premier examen histologique d'une mammite chronique de l'homme [3].

Huguet et Péraire étudient, en 1895, la mastite traumatique chez l'homme et rapportent plusieurs observations de contusion du sein terminée par induration des lobules de la glande [4].

Une de ces observations est communiquée par Huguet à l'Académie de médecine, et cette communication donne lieu à un rapport de Nicaise [5]. Le rapporteur est d'avis qu'il est difficile de se prononcer sur la nature de l'affection, qu'il est impossible de savoir s'il s'agit d'une mastite aseptique ou d'une mastite infectieuse.

En somme, l'histoire de la mammite chronique chez l'homme est très incomplète.

1. HORTELOUP, Les tumeurs du sein chez l'homme (*Thèse d'agrégation*, Paris, 1872).
2. LAURENT, De la mammite des adolescents et des adultes (*Gazette médicale de Paris*, 1889, p. 325 et 341).
3. HASSLER, Gynécomastie. Mastite chronique et adénite axillaire polyganglionnaire (*Arch. de Médecine militaire*, 1894, t. XXIII, p. 531).
4. HUGUET et PÉRAIRE, Mastite traumatique chez l'homme (*Gaz. heb.*, 1895, p. 6; *Académie de médecine*, 10 septembre 1895).
5. NICAISE, *Acad. de méd.*, 14 avril 1896.

Sans doute on sait la reconnaître et la traiter. Mais son anatomie pathologique ne repose que sur l'examen publié par Hassler et sa pathogénie n'a fait l'objet d'aucune recherche précise.

Étiologie. — La mammite chronique est une affection peu commune, si nous nous en rapportons au petit nombre d'observations que nous avons pu réunir. Mais comme elle ne se traduit parfois que par des douleurs insignifiantes, qui peuvent même disparaître au bout d'un certain temps, et par la présence dans le sein de petits noyaux durs, dont le volume peut être très faible, bien des cas échappent à l'observation médicale. Il est certain aussi que tous les cas observés n'ont pas été publiés. On peut donc dire que, sans être fréquente, la mammite chronique n'est pas aussi rare que le petit nombre des observations connues pourrait le faire supposer.

La mammite chronique est une affection de l'âge adulte. L'âge moyen auquel les malades ont été examinés est de 26 ans; mais, chez beaucoup d'entre eux, l'affection existait déjà depuis longtemps, de sorte que cette moyenne se trouve trop élevée. Les âges extrêmes sont 18 et 50 ans. Dans ce dernier cas, il s'agissait d'une mammite survenue uniquement à l'occasion d'un traumatisme violent.

L'état militaire est une cause éminemment favorisante, puisque sur 18 malades, dont la profession se trouve mentionnée, 13 étaient militaires : 6 fantassins, 4 cavaliers, 3 marins. Chez tous ces malades, sauf un, il n'existait aucune trace de l'affection avant l'entrée au service.

En ne tenant pas compte de ce dernier cas, il reste encore un total de 12 militaires sur 18 malades. Dans 7 de ces 12 cas, on note à l'origine de l'affection un traumatisme en rapport plus ou moins direct avec les fatigues du service.

Les autres malades exerçaient les professions de cordonnier, charpentier, mécanicien, serrurier, jardinier, cultivateur, c'est-à-dire des professions exposant toutes plus ou moins au traumatisme. Sur 18 cas où la cause déterminante de l'affection a été recherchée, cette étiologie a été reconnue

nettement neuf fois. L'intensité d'ailleurs varie : sept fois il s'agit d'une contusion, le plus souvent assez forte (coup de fleuret, coup de barre de fer, violent coup de tête de cheval, choc contre la selle chez un cavalier qui sautait à cheval, etc.). Deux fois des fantassins ont incriminé la pression produite sur le sein par la bretelle du sac. C'est dans une observation de H. Larrey que cette cause est mentionnée pour la première fois[1]. Larrey la rechercha et signala son absence dans les autres cas qu'il observa. La même cause est indiquée par un malade traité au Val-de-Grâce dans le service de M. Nimier[2]. Nous avons vérifié les rapports du sein et de la bretelle du sac sur des fantassins complètement équipés, et nous avons constaté que la bretelle passe en dehors du sein, qu'elle ne peut exercer sur lui aucune compression mais seulement des tiraillements à distance, qui paraissent plus aptes à déterminer de la douleur dans un sein atteint de mammite qu'à faire naître celle-ci dans une glande saine.

Dans le même ordre d'idées, on pourrait accuser la bretelle de la carabine d'avoir une action au moins prédisposante chez les cavaliers. La bretelle passe en effet, directement en avant du sein droit, et, bien que le poids de l'arme qu'elle supporte soit peu considérable, dans les allures vives les secousses imprimées à l'arme transmettent au sein une série de compressions répétées. Chez tous les cavaliers dont nous relatons les observations (ils sont au nombre de quatre), la mammite siégeait au sein droit. Un de nos malades[3], qui est encore porteur de quelques petits noyaux de mammite à peu près indolores, éprouve une gêne lorsqu'il lui faut monter à cheval armé de la carabine. Mais il paraît y avoir là un effet plutôt qu'une cause, car à l'origine de l'affection on trouve un traumatisme très net et jamais auparavant le malade n'avait accusé de souffrance due aux frottements de la bretelle. Des trois autres cavaliers, l'un était officier et semblable étiologie fait défaut[4], un autre avait

1. Obs. V.
2. Obs. XVII.
3. Obs. XIX.
4. Obs. III.

reçu sur le sein un violent coup de tête de cheval immédiatement suivi du gonflement de la région [1]. Chez le troisième l'affection avait débuté avant l'arrivée au régiment [2]; il semble donc que la cause dont il s'agit soit absolument négligeable.

Quoi qu'il en soit, l'action du traumatisme est indéniable. Huguet et Péraire ont décrit en 1895 une mastite traumatique chez l'homme [3]. La plupart des observations citées dans leur travail concernent des mastites chroniques. Ces auteurs supposent « que sous l'influence du trauma, tous les éléments du sein restés jusque-là à l'état torpide, ainsi que cela se passe d'habitude, subissent tout d'un coup une sorte de poussée, d'évolution anormale, analogue à celle que la puberté amène chez la jeune fille; cette poussée se traduisant dans les deux cas par une hypergénèse portant sur les parties constituantes de la glande mammaire et les tissus qui l'englobent ». M. Nicaise, dans un rapport sur une observation de mastite traumatique chronique communiquée à l'Académie de médecine par M. Huguet, se demande si le traumatisme a irrité directement les éléments contus ou bien s'il les a mis seulement en état de moindre résistance et si des microbes ont pu remonter jusqu'à eux par les canaux galactophores. En d'autres termes, la mastite chronique est-elle une mastite aseptique ou une mastite infectieuse [4]?

Nous serons plus à même de répondre à ces questions lorsque nous aurons exposé les lésions de la mamelle que nous avons constatées et les recherches bactériologiques auxquelles nous nous sommes livrés. Bornons-nous pour le moment à retenir l'influence du traumatisme et la manière dont on a cherché à l'expliquer.

Dans les deux sexes, à l'époque de la puberté, la mamelle se gonfle, devient douloureuse et excrète une petite quantité de liquide analogue au colostrum. Ce phénomène évolutif normal peut s'accompagner d'une inflammation aiguë

1. Obs. XV.
2. Obs. XX.
3. Huguet et Péraire, Mastite traumatique chez l'homme (*Gaz. hebd.*, 1895, p. 6).
4. Nicaise, *Académie de médecine*, séance du 14 avril 1896.

qui constitue la mammite des adolescents. Cette mammite aiguë se termine généralement par résolution. Peut-elle passer à l'état chronique et persister jusqu'à l'âge adulte? Velpeau signale cette terminaison de la mammite aiguë des adolescents et la range parmi les « indurations » du sein. « La mamelle, dit-il, est dure, inégale, épaissie, mobile. Il faut exercer sur elle une pression assez forte pour y amener de la douleur... Elle ressemble un peu à l'induration squirrheuse, et je l'ai vu traiter comme telle plusieurs fois, même par des praticiens distingués[1]. » L'erreur fut commise par Sédillot[2].

Horteloup, qui décrit la mammite chronique sous le nom de « mammite des adultes », pense que l'induration décrite par Velpeau est absolument distincte de la mammite de la puberté et que ces deux états pathologiques ne doivent pas être confondus. « L'un survient sous l'influence d'un grand phénomène physiologique, l'autre sans qu'il soit possible d'admettre une semblable étiologie[3]. » Pour Laurent, la cause de la mammite chronique est généralement inappréciable, mais quelquefois, elle est « la suite d'une mammite de la puberté passée à l'état chronique[4] ». Vassal signale également l'induration et l'hypertrophie chronique comme une terminaison possible, quoique peu fréquente, de la mammite de la puberté[5].

Sans doute il n'est pas impossible que la mammite aiguë des adolescents passe à l'état chronique. Mais le fait doit être assez rare. La mammite chronique ne s'observe pas aussitôt après la puberté, mais à un âge plus avancé. Nous ne connaissons que 3 cas ayant débuté avant l'âge de 20 ans. Le premier est dû à Cruveilhier, qui observa, chez un homme de 45 ans, une hypertrophie de la mamelle gauche survenue à 18 ans. Cruveilhier n'insiste pas autrement sur les relations

1. Velpeau, *Traité des Maladies du sein*, 2e édit., p. 690.
2. Obs. I.
3. Horteloup, *Thèse d'agrégation*, 1872, p. 34.
4. Laurent, De la mammite des adolescents et des adultes (*Gaz. méd. de Paris*, 1889, p. 341).
5. Vassal, Contribution à l'étude de la mammite des adolescents (*Thèse de Paris*, 1893, n° 407).

qui peuvent exister entre cette hypertrophie et une mammite de la puberté[1]. Le second est rapporté par Laurent. Il s'agit d'un jeune homme de 24 ans, dont les deux seins étaient le siège d'une mammite chronique avec noyaux volumineux. « Il raconte, dit Laurent, que ses seins ont commencé à augmenter de volume vers l'âge de 16 ans. Ils furent pendant assez longtemps très douloureux. A 19 ans les douleurs avaient disparu. » L'auteur admet, sans pousser plus loin la démonstration, que l'affection « a été la suite d'une mammite de la puberté, passée à l'état chronique[2] ». Enfin Huguet et Péraire ont observé chez un jeune homme de 18 ans une mammite chronique, mais elle s'était développée immédiatement après un traumatisme très violent du sein droit et ne se rattachait nullement à une mammite de la puberté[3].

En l'absence d'autres observations ou d'autres preuves que celles que nous venons de citer, il est légitime d'admettre que si la mammite chronique de l'adulte peut être due à une mammite aiguë antérieure, le fait est au moins très rare. Enfin, dans un tiers des cas environ, la mammite chronique survient sans que l'on puisse en trouver la cause.

Anatomie pathologique. — La mammite chronique siège le plus souvent au sein droit. Sur 20 cas, l'affection occupait 11 fois le sein droit, 6 fois le sein gauche et 3 fois les deux seins.

La glande tout entière peut être envahie. Elle forme alors une masse aplatie, bosselée, qui semble constituée par la fusion d'un grand nombre de petites masses rondes. Mais généralement la mammite est partielle. Il existe un ou plusieurs noyaux arrondis, durs, entourés par les éléments sains de la glande. Les noyaux sont situés de préférence directement en arrière de l'aréole et du mamelon, dans le voisinage des plus gros conduits galactophores. Leur mobilité est absolue; ils n'adhèrent ni à la peau ni à l'aponévrose

1. Obs. VI.
2. Obs. XII.
3. Obs. XIII.

du grand pectoral. Cependant ils sont intimement soudés au tissu cellulo-adipeux qui les enveloppe. Il est impossible de leur trouver une capsule. Leur forme est arrondie ou ovalaire, leur consistance très ferme, d'une dureté fibreuse. Grâce à cette consistance qui tranche nettement sur celle du tissu cellulo-adipeux environnant, il est facile de reconnaître leurs limites avec le doigt. Mais sur une pièce qui n'a pas été coupée, il est impossible de les voir. Si on veut les isoler, il faut les sculpter à petits coups de ciseaux et en s'aidant uniquement du toucher dans la graisse ambiante. L'absence complète de capsule et de plan de clivage empêche de les énucléer comme s'il s'agissait d'une tumeur encapsulée.

Sur une coupe, les noyaux de mammite chronique se distinguent très facilement. Ils forment sur le fond jaune du tissu cellulo-adipeux de petits îlots d'un blanc nacré, séparés les uns des autres par des bandes graisseuses. De petites traînées de graisse pénètrent également par endroits dans les îlots fibreux à l'intérieur desquels elles dessinent de fines lignes jaunes. La coupe de chaque nodule est légèrement humide et l'on voit à un examen attentif se dessiner, béants ou non, quelques rares et fins canaux tortueux.

Autour des noyaux de mammite chronique, il existe une masse généralement assez considérable de tissu cellulo-adipeux. Cette hypertrophie graisseuse contribue bien plus que la prolifération fibreuse à l'augmentation de volume du sein. Elle masque les bosselures que produiraient sous la peau les nodules fibreux s'ils existaient seuls et donne à la région mammaire cette forme régulière qui la fait ressembler à une mamelle de femme.

Le mamelon est plus développé, l'aréole plus large et plus pigmentée qu'à l'état normal. Les ganglions axillaires ne sont généralement pas hypertrophiés. Trois fois seulement sur 20 observations, on trouve un léger engorgement à ce niveau. Chez un de nos malades[1], il existait dans l'aisselle quelques petits ganglions du volume d'un pois, durs, non douloureux, parfaitement mobiles. Dans ce cas, comme

1. Obs. XX.

dans un autre dû à Hassler[1], les ganglions ont disparu spontanément et rapidement, après l'extirpation des noyaux de mammite.

Velpeau n'a rencontré « l'induration chronique » de la mamelle que « chez des sujets dont le système ou les fonctions sexuelles étaient encore mal établies[2] ». En réalité, dans les cas publiés, nous trouvons comme lésions, 2 fois un phimosis congénital[3], une fois la rétraction congénitale du testicule[4], une fois une légère atrophie du testicule gauche[5]. Enfin chez un malade de Laurent, « la poitrine et les membres sont complètement glabres. Le triangle pileux pubien est mal développé. Les organes génitaux sont normalement conformés[6] ».

L'opinion de Velpeau ne se trouve donc pas confirmée par les faits et le plus souvent la mammite chronique survient chez des sujets ne présentant aucune malformation de l'appareil génital.

Histologie pathologique et bactériologie. — Les fragments prélevés chez le sujet de l'observation XX au moment de la première ou de la seconde intervention, ont été fixés dans le liquide de Zencker, l'alcool ou le liquide de Flemming puis inclus, coupés et colorés par les méthodes en usage.

La dominante, dès un faible grossissement, est la fibrose : dans ce tissu scléreux sont perdus des tubes qui paraissent des taches claires à la coupe. Si l'on compare avec des coupes normales, on trouve qu'en général, à la lumière, ces gros canaux béants sont plutôt resserrés que dilatés. En outre, les conduits excréteurs volumineux ont vers la surface et en bordure de la glande des sinus tortueux, à peine environnés d'une mince épaisseur conjonctive qui les sépare du tissu adipeux ; ici, au contraire, c'est une large gangue de sclérose qui s'étend en nappe autour d'eux.

1. Obs. XIV.
2. Velpeau, *Traité des Mal. du Sein*, 2e édit., p. 690.
3. Obs. V et XVIII.
4. Obs. V.
5. Obs. XIV.
6. Obs. XII.

L'épiderme est sain dans sa couche cornée comme dans son corps muqueux, sauf, peut-être, quelque épaississement de la zone épineuse avec allongement des papilles et des cellules rondes autour de certains follicules pileux.

En revanche, à la périphérie de plusieurs canaux, dès les premières assises du derme, d'épaisses couches de noyaux se stratifient.

Cependant tous les canaux ne sont pas touchés : ils le sont surtout quelques-uns au voisinage de la surface, il y a là évidemment une irritation d'origine exogène.

La paroi de ces canaux nous présente à étudier une partie conjonctive où des cylindres scléreux concentriques plus ou moins complets s'emboîtent l'un l'autre, sans diapédèse importante, sauf dans des cas exceptionnels plus haut signalés; d'où aussi, dans certains tubes à lumière élargie, part un cloisonnement apparaissant sur les coupes comme une aiguille qui pointe vers le centre de la cavité.

Il y a là une exagération de l'apparence habituellement observée quand la coupe intéresse une bifurcation ou une plicature transversale. La constitution épithéliale des gros canaux, comme celle de leurs divisions secondaires, est, on le sait, très analogue : une seule assise cellulaire d'épithélium cylindrique plus ou moins surbaissé, cubique, dans certains endroits se distendant sous le contenu jusqu'à s'effiler le long de la paroi; au-dessous, des noyaux plus colorés appartiennent, d'après Renaut, aux paniers contractiles de Boll. Puis des noyaux conjonctifs fuselés encerclent cet ensemble cellulaire. Les acini ne prolifèrent et ne prennent un revêtement granuleux spécial qu'en cas de lactation.

Les cellules sont petites et les canaux très tortueux; les préparations, un peu épaisses, donnent aisément, si l'on n'étudie les différents plans, l'illusion, il convient d'insister sur ce point, en coupe optique, de proliférations copieuses. Ici le désordre n'existe que par endroits, et n'est pas très considérable.

L'épithélium est cylindrique, cubique, atypique, avec toutes les formes de passage, mais nulle part il n'entame la lame basale sous-jacente; il semble y avoir presque partout

conservation dans les rapports des parties constituantes; on ne rencontre ni dégénérescence, ni figures de karyokinèse

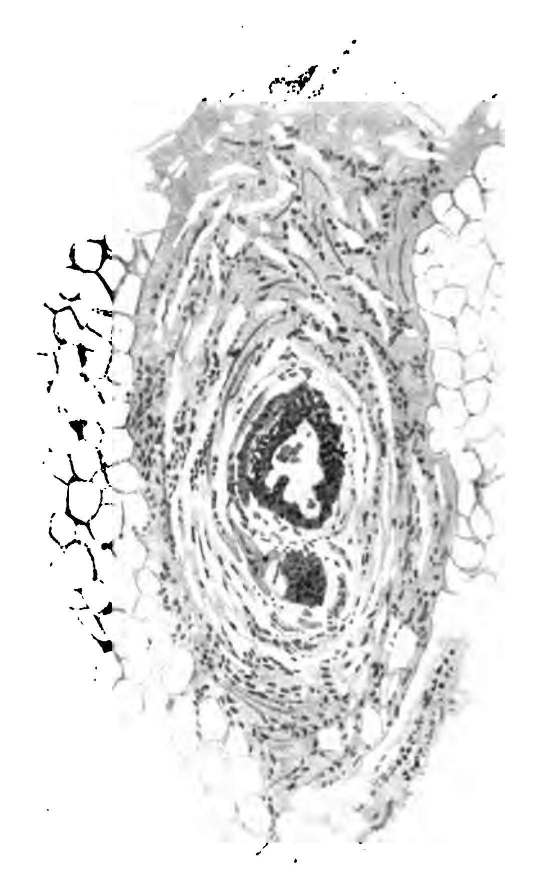


FIG. 1. — Coupe d'une épine scléreuse, en bordure d'un nodule, centrée par deux tubes. (Faible grossissement, vue d'ensemble.)

En bordure, le tissu adipeux.
Puis des couches concentriques de tissu scléreux épais.
Des extravasats se forment volontiers entre les deux tissus, à la zone de bordure.
Au centre un anneau épithélial, et vue en coupe optique, la préparation étant asez épaisse, de plusieurs couches.
Un éperon se dessine en bas et à gauche.
Liquide coagulé à l'intérieur.
Un second tube est coupé tangentiellement au-dessous du premier,

évidentes. Un liquide d'excrétion coagulé est visible par places; il ne contient pas d'éléments organisés.

Il y a augmentation numérique des canaux primaires et secondaires de division.

Les nodules fibreux ont dans la profondeur comme une surface épineuse qui enverrait des travées conjonctives dans l'épaisseur de la graisse; cette ligne de démarcation des deux



Fig. 2. — Coupe d'un tube au centre d'un nodule. (Fort grossissement.)

Le tube est cloisonné par plusieurs éperons conjonctifs (exagération de l'état normal).

L'épithélium est sain par places (en haut et à droite, en bas et à gauche), avec prolifération et diapédèse intermédiaire.

C'est un aspect exceptionnel, la plupart des tubes voisins étant normaux dans leur gangue scléreuse.

tissus est volontiers le siège de déchirures avec extravasats sanguins; ces travées sont centrées elles-mêmes par un anneau épithélial, et il y a là sans conteste un travail de défense contre une attaque venant de l'intérieur du canal.

L'allongement des canaux n'est évidemment pas douteux, ainsi que la prolifération épithéliale correspondante puisque

Un autre caractère différentiel se tire de l'évolution des deux affections. Tandis que l'adéno-fibrome, tout en restant bénin, ne rétrocède pas, la mammite guérit sous l'influence de traitements simples : fomentations, compressions, etc. La guérison complète, sous l'influence de tels moyens, est absolument contraire au génie des néoplasmes. Ces raisons sont, croyons-nous, suffisantes pour permettre d'affirmer que la mammite n'est pas un néoplasme, n'est pas un adéno-fibrome.

S'il est relativement facile de dire ce que n'est pas la mammite chronique, il est moins simple de préciser sa nature exacte. Nous ne saurions trop insister sur la topographie des lésions que nous avons observées. Le centre de la lésion est occupé par une néoformation épithéliale. Autour de celle-ci se forment des couches concentriques de tissu conjonctif, adulte, fibreux, telles qu'il s'en forme autour des points qui sont le siège d'une irritation peu intense, mais fréquemment répétée. Cette formation du tissu fibreux retentit à son tour sur le tissu cellulo-adiqueux qui l'environne et la réaction graisseuse vient s'ajouter à la réaction fibreuse. La graisse s'accumule autour des noyaux de mammite chronique comme elle s'accumule autour de ganglions lymphatiques, des reins, de la vessie enflammée. La péri-mammite est un phénomène de même ordre que la périadénite, la périnéphrite ou la péricystite.

Quel est le *primum movens* de ces réactions définitives? Quelle est la nature de l'agent irritant qui arrive au contact de l'épithélium du conduit galoctophore et en détermine la prolifération? Le terrain devient de moins en moins solide sous nos pas. S'agit-il d'un microbe qui a vécu? Même dans les abcès, ne voit-on pas du pus stérile, et récemment l'un de nous, dans une mammite suppurée de la typhoïde, faisait semblable rencontre. Le processus actuel semble comporter une certaine continuité, la répétition au moins de l'effort pathogène. Puis par où se fait l'effraction? Par la voie ascendante des canaux ou par les vaisseaux sanguins, les lymphatiques, ou encore par une voie mixte?

Enfin, et en dernière analyse, ne peut-on s'arrêter à la

cellule; explication ultime de toute physiologie, comme pensait Claude-Bernard : et les appels traumatiques, des froissements répétés, une invasion microbienne banale et éphémère ne peuvent-ils réveiller chez le jeune, car nos sujets sont des jeunes, la vie sommeillante des épithéliums?

Il n'y a là certainement qu'hypothèses, mais hypothèses spécieuses.

Symptomatologie. — Les symptômes les plus importants (on pourrait presque dire les seuls) de la mammite chronique, sont la douleur et la tuméfaction de la région mammaire. Les autres ne présentent qu'une valeur beaucoup moindre. Nous étudierons donc dès l'abord ces deux symptômes cardinaux, pour passer ensuite en revue ceux qui se dessinent en moindre importance.

En dehors des faits où la douleur est provoquée par le traumatisme causal, et on sait combien sensible devient la paroi thoracique même légèrement contusionnée, ce symptôme est presque constant dans la mammite elle-même. Son mode d'apparition et son intensité sont seuls variables.

Tantôt, et c'est le cas le plus fréquent, la douleur est le phénomène initial, celui qui attire en premier lieu l'attention du malade. Le malade souffre au niveau du sein, s'examine et constate un gonflement plus ou moins considérable. Généralement les douleurs du début sont vives, lancinantes, et, au bout d'un temps variable, diminuent ou même disparaissent. C'est ainsi que dans un cas, on trouve notée « une douleur aiguë, pongitive », comme accident initial, laquelle avait cessé deux mois après[1]. Ailleurs cette douleur dure 6 mois. « Pendant tout ce temps, le sein était tellement douloureux que le malade avait sollicité plusieurs fois l'extirpation. » Au bout de 6 mois le gonflement cesse et les phénomènes disparaissent[2].

Tantôt la marche du processus se montre inverse : au début les sensations sont vagues ou nulles et deviennent plus intenses dans la suite. Sédillot prit pour un squirrhe

1. Obs. III.
2. Obs. II.

une mammite chronique qui ne s'accompagna que tardivement de douleurs « lancinantes », et il se décida à extirper le sein[1]. Un des malades que nous avons observés resta un an sans souffrir. Puis apparurent des douleurs d'abord légères, mais qui augmentèrent progressivement au point d'obliger le malade à réclamer une intervention[2].

Quel que soit son mode d'apparition, la douleur spontanée, lorsque la mammite est arrivée à la période d'état, est généralement modérée. Elle est étendue à tout le sein, n'affecte pas la forme de point douloureux et ne s'irradie pas vers les régions voisines. Elle est souvent lancinante et dans un cas, on a noté des exacerbations nocturnes[3].

La douleur à la pression est aussi très fréquente. Il existe des exemples de mammite absolument indolore, où l'on peut palper le sein et le presser avec force sans déterminer aucune sensation pénible. Mais dans la majorité des cas, dans beaucoup de ceux mêmes où la douleur spontanée est insignifiante, la pression est particulièrement désagréable. Chez un de nos malades, la douleur à la pression était exactement limitée aux noyaux indurés, elle n'existait plus dans leur voisinage, même immédiat[4].

Parfois le simple contact des vêtements, les mouvements du bras correspondant au sein malade, les fortes inspirations, les secousses imprimées au tronc par le trot du cheval chez les cavaliers, font apparaître la douleur ou augmentent son intensité.

La tuméfaction de la région mammaire est un signe précoce, généralement contemporain de la douleur. Dans les mammites qui succèdent à un traumatisme, le gonflement est rapide. Il survient même parfois avec une vitesse telle qu'on peut craindre une inflammation aiguë du sein. Tel est le cas d'un marin qui reçut dans la région du sein droit le choc violent d'un tonneau pesant environ 100 kilogrammes. Le sein prit immédiatement un volume considérable. La pré-

1. Obs. I,
2. Obs. II.
3. Obs. IV.
4. Obs. XIX.

sence d'une ecchymose porte à croire que ce gonflement était dû à un épanchement sanguin [1].

Tantôt la tuméfaction se fait brusquement, après un traumatisme ou sans cause connue; elle s'accroît assez rapidement, puis diminue et atteint un volume qu'elle conserve définitivement. Tantôt le début est insidieux, le développement, lent et progressif, et le malade ne s'aperçoit du gonflement que longtemps après qu'il a commencé. Dans le premier cas, le sein grossit d'une manière uniforme, sans se déformer, en prenant l'aspect et les dimensions d'un sein de femme. Dans le second cas, le gonflement peut se faire de la même manière, ou bien, affecter plus particulièrement un point déterminé de la région mammaire qui est déformée et localisée.

Une fois qu'il a atteint son volume définitif, le sein peut être très gros. Parfois il a le volume du poing [2], il a dépassé celui « d'une grosse orange [3] ». Dans un de nos cas, la tuméfaction était très légère, n'apparaissait nettement que lorsque le malade était debout et par comparaison avec le sein du côté opposé [4]. Le plus souvent, les observateurs ont comparé le volume du sein à celui de la mamelle d'une femme bien constituée.

Par la palpation, on sent, au milieu d'une masse molle, qui constitue la plus grande partie de la tuméfaction, des masses dures, réunies en un seul amas, ou formant des noyaux distincts. A une époque rapprochée du début de l'affection, les noyaux d'induration peuvent ne pas être perçus, mais ils ne tardent pas à devenir appréciables. C'est ce qui a lieu dans les mammites traumatiques. D'autres fois, on reconnaît d'abord une petite masse dure, qui grossit peu à peu, en même temps que la région mammaire tout entière devient le siège d'un gonflement diffus. Le gonflement mou et diffus est dû au développement anormal du tissu cellulo-graisseux qui entoure la glande

1. Obs. XVI.
2. Obs. IV.
3. Obs. X.
4. Obs. XIX.

et qui enveloppe les nodules fibreux glandulaires. La tuméfaction molle donne parfois la sensation de fausse fluctuation. Elle se confond insensiblement avec le tissu cellulo-graisseux voisin. Les noyaux durs siègent généralement au centre de la région, en arrière du mamelon. Il peut n'exister qu'un seul noyau, mais, en général, cette masse unique est bosselée, plurilobulée, et non régulièrement arrondie. Quand il y a plusieurs noyaux distincts, ils sont irrégulièrement distribués autour du mamelon, n'adhèrent ni à la peau, ni au muscle grand pectoral, et correspondent manifestement au siège de la glande mammaire. Parfois les noyaux sont très nombreux, occupent toute la glande, et il semble alors qu'on palpe une mamelle de femme. En palpant le sein à plat, avec la paume de la main ouverte, comme l'indique Velpeau, de manière à écraser les nodules contre la paroi thoracique, on les enfonce dans le tissu cellulo-adipeux, toujours abondant, qui les entoure, mais on continue à les sentir nettement.

Lorsqu'il n'existe qu'une masse unique, son volume varie de celui d'un pois à celui d'une mandarine, quand il y a plusieurs noyaux, chacun est peu volumineux, dépasse rarement les dimensions d'une noisette. Leur consistance est dure, fibreuse, lardacée, parfois « légèrement rénitente ».

La peau qui recouvre le sein atteint de mammite chronique est normale. Parfois, lorsque l'affection succède à un traumatisme violent, elle présente une teinte ecchymotique. Sous la même influence, elle peut être un peu tendue et luisante; mais ces troubles sont passagers et sans relation avec la mammite elle-même. La coloration de la peau, son épaisseur, sa résistance, sa souplesse, sa mobilité ne subissent aucun changement.

Par contre, on trouve très souvent signalé dans les observations un développement anormal du mamelon. Celui-ci devient plus saillant et plus large qu'il ne l'est à l'état normal. De même l'aréole présente parfois une surface plus étendue, une pigmentation plus foncée, des glandes sébacées plus développées que sur une mamelle normale.

La douleur est à peu près le seul signe fonctionnel qui

ait été observé. Nous avons dit que les fortes inspirations étaient parfois douloureuses. Chez un de nos malades la cage thoracique était immobilisée, et la respiration se faisait seulement avec le diaphragme[1].

Il n'existe jamais de suintement liquide par le mamelon.

On trouve quelquefois dans l'aisselle des ganglions lymphatiques indurés, toujours de petit volume, mobiles, non douloureux à la pression, et qui disparaissent spontanément ou après l'ablation du sein[2].

Il n'y a pas de symptômes généraux.

Évolution. — La mammite chronique débute d'une manière variable, suivant la cause qui l'a provoquée. Dans les cas qui succèdent à une contusion d'une certaine violence, le sein gonfle très rapidement. En le palpant on sent, au milieu de la tuméfaction molle, les lobules de la glande durs et bosselés. Sans doute cette consistance n'est pas comparable à la dureté fibreuse que présenteront plus tard les nodules de mammite chronique; mais dès les premiers jours qui suivent le traumatisme, on distingue très nettement, par la palpation, de petits noyaux plus durs que le reste de la glande. Chez un cavalier qui avait reçu une violente contusion du sein droit par coup de tête de cheval, Huguet constata dès le second jour que les lobules supéro-externes étaient « tuméfiés, durs, bosselés[3] ». Ailleurs c'est le cinquième jour que les mêmes lésions sont constatables[4]. Dans ces cas le début est donc très rapide. Parfois le gonflement et les phénomènes douloureux sont si accentués qu'on peut craindre la suppuration du sein. Mais l'absence de fièvre et l'aspect de la peau indiquent que le processus inflammatoire ne sera pas intense et restera chronique.

Tout différent est le début de la mammite chronique qui survient sans cause appréciable.

L'affection s'installe alors d'une façon tout à fait insi-

1. Obs. XIX.
2. Obs. XIV et XX.
3. Obs. XV.
4. Obs. XIII.

dieuse, et le phénomène initial est tantôt l'induration, tantôt la douleur. Un malade s'aperçoit qu'il porte au sein droit un petit noyau dur, mobile, qui ne le gêne guère du reste[1]. Un autre sent une gêne plus ou moins considérable dans la région mammaire, s'examine et constate du gonflement[2]. D'autres fois enfin, le gonflement et la douleur surviennent en même temps et sont plus ou moins accusés.

Il est difficile de dire quel est le temps nécessaire pour que les noyaux de mammite chronique soient définitivement constitués, pour que le tissu fibreux entoure de ses couches concentriques les conduits galactophores. Dans les cas qui succèdent à un traumatisme, le début est facile à saisir. Très rapidement les lobules glandulaires forment de petites nodosités appréciables par la palpation, qui durcissent peu à peu. Mais on ne peut guère saisir le moment où ce durcissement est suffisant pour permettre d'affirmer que la réaction fibreuse est complète. Dans les cas où le début est insidieux, l'affection ne révèle souvent son existence que lorsqu'un ou plusieurs nodules fibreux sont définitivement constitués. Quoi qu'il en soit, on voit, en lisant les observations, que 2 ou 3 mois après l'apparition des premiers symptômes, les noyaux de mammite ont atteint les caractères de dureté, de mobilité, de limitation qu'ils conserveront dans la suite, et qui permettent de penser qu'à ce moment leur structure est celle que l'examen anatomique nous a fait connaître.

Au bout de ce temps, la mammite reste stationnaire ou bien, au contraire, continue à progresser et ne le devient que plus tard. Rien n'est plus variable que la durée de la période d'accroissement, et il est impossible de fixer exactement l'époque à laquelle commence la période d'état. Tout ce qu'on peut dire c'est que la tendance à l'accroissement n'est pas indéfinie, et qu'au bout d'un certain nombre de semaines ou de mois, les noyaux de mammite ont atteint un volume qu'ils ne dépasseront pas.

La mammite chronique ne paraît avoir aucune tendance à disparaître spontanément. Sans doute le volume du sein

1. Obs. XIV et XX.
2. Obs. III.

peut diminuer d'une façon notable, surtout dans la mammite traumatique, mais cette diminution porte toujours sur le gonflement diffus; l'induration des lobules, une fois constituée, reste indéfiniment stationnaire. L'affection existait depuis 27 ans dans un cas observé par Cruveilhier[1]. Dans les cas où le traitement n'est pas venu modifier le processus, celui-ci n'a jamais rétrogradé spontanément.

Diagnostic. — Il n'existe aucun signe pathognomonique de la mammite chronique. La présence dans le sein de petits noyaux durs, mobiles, plus ou moins douloureux, se rencontre dans un grand nombre d'affections de la mamelle et c'est sur l'analyse exacte de chaque symptôme, sur la physionomie générale de la maladie, sur certaines particularités de son évolution, qu'il faut s'appuyer pour arriver à un diagnostic exact, encore, est-il souvent très difficile d'être affirmatif.

La mammite chronique ne saurait être confondue avec la gynécomastie ou hypertrophie simple de la mamelle. Les deux affections n'ont de commun que l'augmentation régulière du volume du sein avec conservation de l'état normal de la peau. Dans la gynécomastie, qu'elle soit primitive ou secondaire à une lésion du testicule, on ne constate pas dans le sein les noyaux durs qui constituent la lésion essentielle de la mammite chronique. La simple palpation permet donc aisément de faire le diagnostic.

Les kystes hydatiques qui se présentent dans la mamelle de la femme sous forme de petites tumeurs dures, mobiles, parfois douloureuses, même en l'absence de toute inflammation, n'ont jamais été observés dans la mamelle de l'homme. Toutefois leur existence n'est pas impossible, et le seul moyen de diagnostic serait la ponction exploratrice.

La tuberculose de la mamelle a été observée deux fois chez l'homme (Poirier et Thierry). Certaines formes de tuberculose mammaire se présentent au début de leur évolution sous l'apparence de noyaux durs du volume d'une

1. Obs. VI.

noisette ou d'une noix, légèrement douloureux, faisant corps avec le reste de la glande, mais indépendants de la peau et des plans profonds, c'est-à-dire avec les mêmes caractères que les noyaux de mammite chronique. Si on ajoute que la tuberculose mammaire peut être une manifestation unique de l'infection tuberculeuse et qu'un tuberculeux peut être atteint de mammite chronique simple, on voit que le diagnostic ne laisse pas d'être parfois embarrassant. La consistance des noyaux de mammite est plus dure que celle des noyaux tuberculeux. Ceux-ci siègent en général à la partie interne de la glande (au moins chez la femme), la mammite simple est plutôt centrale, sous-aréolaire. Le plus souvent dans la tuberculose (vingt fois chez la femme sur vingt-six, d'après Delbet), les ganglions axillaires sont pris. Nous avons vu, au contraire, que l'engorgement ganglionnaire n'est pas la règle dans la mammite chronique (trois fois sur vingt). En tout cas, il ne présente pas les mêmes caractères que l'adénite tuberculeuse. Enfin l'évolution de la tuberculose mammaire est rapide : dès les premiers mois, parfois plus tôt, les nodules tuberculeux se ramollissent, adhèrent à la peau et tendent à l'ulcération spontanée. On n'observe jamais rien de semblable dans la mammite chronique.

Il survient parfois chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire, surtout chez les hommes, une hypertrophie de la mamelle étudiée par Leudet, Klippel, Allot. Cette hypertrophie n'est nullement de nature tuberculeuse. C'est une prolifération de tissu fibreux entre les canaux et les acini glandulaires qui sont atrophiés, prolifération portant sur la totalité de la glande. Pour Allot, « c'est une hypertrophie fibreuse des mamelles, une mammite interstitielle sans participation du cul-de-sac mammaire... Elle semble reconnaître pour cause une irritation de voisinage (pleurésie tuberculeuse, adhérences) [1]. » Elle ne saurait donc être confondue avec la mammite chronique que nous étudions, dans laquelle les lésions épithéliales jouent le principal rôle et

1. Allot. *Thèse* Paris, 1887, nº 225.

où la prolifération fibreuse n'est que secondaire et généralement partielle. Cliniquement, on distinguera les deux affections, d'abord; en s'assurant de l'existence ou de l'absence de tuberculose pulmonaire, ensuite et surtout par les renseignements que fournit la palpation. Dans les cas d'hypertrophie contemporaine d'une tuberculose pulmonaire, on constate que la glande est uniformément dure et augmentée de volume « sans induration partielle » (Allot). Bien différente est la sensation fournie par les petits noyaux fibreux, mobiles, arrondis, de la mammite chronique.

Les gommes syphilitiques circonscrites sont moins rares dans la mamelle de l'homme que la tuberculose ou les kystes hydatiques. Au début de leur existence, elles peuvent ressembler beaucoup à des noyaux de mammite chronique et sont souvent situées, comme ceux-ci, dans la région aréolaire. Toutefois les gommes sont indolores à la pression, elles tendent à adhérer à la peau et à s'ouvrir. La constatation d'autres lésions syphilitiques pourra éclairer le diagnostic qui restera souvent embarrassant et nécessitera l'emploi du traitement spécifique d'épreuve, très efficace contre les gommes de la mamelle.

Le diagnostic avec l'adéno-fibrome est certainement plus difficile encore que les précédents. Delbet estime qu'il est inutile, les deux affections relevant du même processus, certaines raisons nous ont conduits à adopter une opinion différente. Il est certain que le diagnostic, s'il est parfois très difficile, est rarement très utile. Il n'est pas en effet très préjudiciable au malade d'extirper ou de laisser en place un noyau de mammite chronique ou un adéno-fibrome. Dans les deux cas, le traitement est subordonné aux désirs du malade et aux troubles fonctionnels déterminés par la lésion. Les signes physiques et fonctionnels peuvent être identiques dans les deux cas. Seule, une palpation très attentive peut faire reconnaître que l'adéno-fibrome est plus mobile encore, plus indépendant de la glande que le noyau de mammite. Cette mobilité et cette indépendance plus grandes sont dues à la présence autour de la tumeur d'une capsule qui manque dans la mammite.

Le cancer au début de son évolution peut simuler la mammite. La confusion serait dans ce cas très préjudiciable au malade, car s'il n'y avait pas grand inconvénient à prendre pour une tumeur maligne et à extirper un noyau de mammite chronique, il serait funeste de commettre l'erreur inverse et de traiter par des moyens non radicaux un cancer récent qu'on aurait méconnu. Sans doute un cancer confirmé avec adhérence à la peau et aux plans profonds et retentissement ganglionnaire sera aisément diagnostiqué. Mais dans les cas qui peuvent prêter à la confusion, nous ne voyons guère qu'un signe qui permette d'arriver à distinguer les deux affections : c'est la douleur à la pression. Elle fait généralement défaut dans le cas de néoplasme, tandis qu'elle existe à peu près constamment dans la mammite, variant seulement d'intensité. Le cancer ne tarde pas à perdre sa mobilité, à adhérer à la peau ou au grand pectoral, mais il ne faut pas attendre que la tumeur se fixe pour reconnaître sa malignité, et en cas de doute il vaudrait mieux amputer le sein que de rester inactif. Une telle conduite ne serait pas d'ailleurs sans précédents. Velpeau parle de praticiens « distingués » qui traitèrent des seins atteints « d'induration chronique » comme s'ils avaient été le siège « d'induration squirrheuse ». Sédillot est au nombre de ces praticiens distingués.

Pronostic. — Le pronostic de la mammite chronique est très favorable. Il s'agit d'une affection essentiellement bénigne, sans aucun danger pour la santé générale. On n'a jamais remarqué qu'elle ait été le point de départ d'un néoplasme malin. Localement elle crée, si elle est très développée, une difformité plutôt gênante que réellement pénible. Le seul de ses symptômes qui puisse inquiéter le malade est la douleur, parfois très vive. Dans tous les cas la guérison complète peut être obtenue soit par des moyens médicaux et externes, soit par une opération chirurgicale des plus simples.

Traitement. — Le traitement de la mammite chronique est assez simple pour ne pas nécessiter de longs développe-

ments. Nous ne citerons que pour mémoire les anciens procédés : saignée, sangsues, ventouses sèches ou scarifiées, cataplasmes émollients. Il est assez difficile de juger de la valeur de l'iodure de potassium administré à l'intérieur ou appliqué localement sous forme de pommade, car il a toujours été employé en même temps que d'autres traitements. Il ne semble pas toutefois, à la lecture des observations, qu'il ait donné des résultats très appréciables.

Aujourd'hui le chirurgien reste en présence de trois moyens thérapeutiques : l'enveloppement humide antiseptique, la compression et l'intervention sanglante. Il y a d'ailleurs subordination et non antagonisme entre ces trois modes de traitement.

Dans les cas récents, dans ceux où l'évolution paraît assez rapide, dans ceux où, pour une raison quelconque, on redoute la suppuration, le pansement humide antiseptique est indiqué. Il empêche, en effet, les noyaux de mammite de s'infecter et de suppurer, il semble les arrêter dans leur évolution.

Les noyaux stationnaires ou qui progressent lentement sont justiciables de la compression, déjà recommandée et employée avec succès par Larrey et Velpeau. On se servira, pour la pratiquer, d'une bande de caoutchouc dont il est facile de régler la tension, de préférence aux bandes de toile qui étranglent ou se relâchent.

L'enveloppement humide et la compression peuvent être inefficaces. Si le malade tenait néanmoins à être débarrassé de sa lésion, soit à cause de la difformité, soit à cause des douleurs qu'elle occasionne, il n'y aurait pas lieu de lui refuser l'intervention sanglante. L'ablation du sein constitue, chez la femme, une mutilation sérieuse, qui la prive, surtout si elle est jeune, d'une partie appréciable de ses charmes et d'un organe très actif. Chez l'homme, au contraire, il n'y a pas grand inconvénient à enlever un organe aussi rudimentaire et inactif que la glande mammaire. Mais c'est le malade plutôt que le chirurgien qui doit être juge de l'opportunité de l'intervention. Il vaut mieux enlever d'emblée toute la glande que d'aller sculpter péniblement des noyaux

sans capsule, noyés dans une masse de graisse diffluente. Ces opérations économiques sont en général incomplètes. La persistance des douleurs ou l'accroissement de nodules oubliés peut obliger à des interventions nouvelles qu'il est bon d'éviter par une conduite radicale. Le manuel opératoire, très simple, ne donne lieu à aucune remarque notable. L'opération est un diminutif de l'amputation du sein féminin.

CONCLUSIONS

1° Il existe chez l'homme une mammite chronique des adultes distincte, au nom de la clinique et de l'anatomie pathologique, de la gynécomastie, de la mammite de la puberté et des différentes autres mammites spécifiques, distincte aussi sans doute du fibro-adénome.

2° Le traumatisme peut exister dans l'anamnèse, mais n'est pas la cause nécessaire.

3° Il s'agit d'une cirrhose épithéliale d'origine encore inconnue : si le microbe est en cause, il perd rapidement virulence et végétabilité. Les infections secondaires ascendantes sont fréquentes.

4° Le pronostic est bénin.

5° Cependant, quelquefois, devant l'insuffisance des moyens externes de traitement, l'exérèse des nodules douloureux peut s'imposer.

OBSERVATIONS

Nous n'avons pu réunir que 20 observations de mammite chronique de l'homme adulte. Nous nous contenterons, pour les observations déjà publiées, de donner l'indication bibliographique qui permettra de s'y reporter facilement.

Obs. I. — Horteloup. Les tumeurs du sein chez l'homme (*Thèse d'agrégation*, Paris, 1872).

Obs. II. — Cruveilhier. *Traité d'Anatomie pathologique*, 1856, t. III, p. 55.

Obs. III, IV et V. — Robelin. Du sein chez l'homme et de ses maladies (*Thèse*, Paris, 1852).

Obs. VI. — Cruveilhier. *Loc. cit.*

Obs. VII et VIII. — Horteloup. *Loc. cit.*

Obs. IX et X. — Léon. *Archives de Médecine navale*, 1879, t. XXXI, p. 213.

Obs. XI. — Laurent. *Gazette médicale de Paris*, 1888, p. 346.

Obs. XII. — Laurent. *Gazette médicale de Paris*, 1889, p. 325.

Obs. XIII. — Huguet et Péraire. *Gazette hebdomadaire*, 1895, p. 9.

Obs. XIV. — Hassler. *Archives de Médecine militaire*, 1894, t. XXIII, p. 531.

Obs. XV. — Huguet et Péraire. *Loc. cit.*, p. 6.

Obs. XVI. — Hobbs. Société d'Anatomie et de Physiologie de Bordeaux (*Gazette des Hôpitaux*, 1896, p. 270).

Obs. XVII (Nimier. Inédite). — Le G... François, soldat au 102e régiment d'infanterie, âgé de 23 ans, exerçant avant son arrivée au régiment la profession de cultivateur, entré le 11 mai 1897 au Val-de-Grâce, dans le service de M. Nimier. Cet homme, qui compte 6 mois de service, ressentit au commencement d'avril 1897, après des marches, quelques légères douleurs dans le sein gauche. Il attribue ces douleurs à la pression exercée sur le sein par les bretelles de son sac. Les jours suivants les douleurs augmentèrent et le sein devint douloureux à la pression. Le G... se présenta à la visite médicale vers le milieu du mois d'avril et fut admis à l'infirmerie où on le traita par des applications de pommade mercurielle. Ce traitement, continué pendant près de 1 mois, ne donnant aucun résultat, Le G... fut envoyé à l'hôpital.

La région mammaire gauche est augmentée de volume dans toute son étendue. La peau est normale, souple et mobile; par la palpation, on sent, à la périphérie de la région, une masse molle constituée par du tissu cellulo-graisseux accumulé en assez grande abondance. Au centre, on sent plusieurs petites masses dures, lobulées, roulant sous le doigt, indépendantes de la peau et des plans profonds, occupant le siège de la glande mammaire.

Au repos, la douleur est nulle, mais les fortes inspirations la font apparaître. La pression des noyaux indurés détermine une douleur modérée.

On applique sur la région une épaisse couche de coton et on établit une compression énergique au moyen d'une bande élastique.

Le 8 juin, le malade quitte l'hôpital. Les douleurs ont complètement disparu, mais le sein conserve son volume primitif.

Obs. XVIII (Nimier. Inédite). — G... Jules, soldat au 103e d'infanterie, compte 2 ans et demi de service. Il exerçait la profession de cordonnier avant son arrivée au corps. Il entre au Val-de-Grâce le 5 juin 1897, dans le service de M. Nimier. G... ne possède aucun antécédent héréditaire ou personnel notable; il est porteur d'un phimosis congénital. Il

y a environ 15 mois, le sein droit a commencé à grossir, sans cause appréciable et sans douleur. Au bout de 1 mois le sein avait le volume d'une mamelle de femme moyennement développée et, depuis cette époque, il est resté stationnaire.

Actuellement la peau est normale; on sent par la palpation quelques petits noyaux durs au centre d'une masse plus molle. L'exploration détermine quelques douleurs. Le malade craint que cette affection ne le gêne dans l'accomplissement de son métier de cordonnier et demande à être opéré. L'ablation du sein est pratiquée le 26 juin 1897. Huit jours après la guérison était complète.

Obs. XIX (Personnelle). — M..., cavalier au 14e dragons, âgé de 22 ans, 18 mois de service, exerçait avant son arrivée au régiment la profession de cultivateur. M... est un homme très vigoureux, qui ne présente aucun antécédent héréditaire ou personnel notable.

Le 19 avril 1898, au moment où il s'enlevait de terre pour se mettre en selle, son cheval rua, et le trousquin de la selle vint le frapper au niveau du sein droit. La contusion ne fut pas violente, la douleur immédiate fut très légère et M... continua à faire son service.

Cependant, au lieu de disparaître, cette douleur ne fit que s'accroître les jours suivants en même temps que le sein augmentait de volume, et le 1er mai M... se présentait à la visite médicale. La région mammaire est plus développée à droite qu'à gauche, le sein est régulièrement et faiblement augmenté de volume. Le mamelon et l'aréole sont plus développés que du côté opposé. La peau possède sa couleur, sa souplesse, sa mobilité et sa températures normales.

Par la palpation on sent que la couche cellulo-graisseuse sous-cutanée est plus épaisse à droite qu'à gauche. Au milieu de cette couche, en arrière et autour du mamelon, on sent trois petits noyaux durs, mobiles, situés au-dessous, en dedans et dehors du mamelon.

Au repos, il n'existe pas de douleur à proprement parler, mais seulement une sensation de gêne dans la région mammaire. La pression des vêtements, les secousses causées par le trot du cheval, les fortes inspirations transforment cette gêne en douleur véritable. Instinctivement le malade immobilise sa paroi thoracique et respire avec son diaphragme. Par la pression, on détermine une douleur très vive au niveau des petits noyaux indurés et seulement à ce niveau; dans leur voisinage immédiat, la pression n'est pas douloureuse.

On ne sent pas de ganglions axillaires ou sus-claviculaires. Le grand pectoral n'est nullement atrophié. La poitrine ne présente aucune lésion. L'état général est excellent.

M... est admis à l'infirmerie, où il prend 2 grammes par jour d'iodure de potassium. De plus, on fait sur le sein droit des onctions de pommade mercurielle et on établit une compression ouatée assez forte.

Ce traitement est continué jusqu'au 16 mai. A cette époque il n'existe

plus qu'une douleur insignifiante à la pression. Le volume du sein et des petits noyaux durs est resté absolument stationnaire. M... sort de l'infirmerie le 16 mai et reprend son service.

Nous avons examiné de nouveau le sein le 5 janvier 1899. Son volume n'a guère varié. On y retrouve intacts les trois noyaux durs. M... fait très régulièrement et sans peine son service. Il se plaint seulement de ce que la bretelle de sa carabine, lorsqu'il est à cheval, à une allure vive, détermine un peu de gêne en appuyant sur le sein droit.

Obs. XX (Personnelle). — G..., 23 ans, cavalier de 2e classe au 16e dragons, ne possède aucun antécédent héréditaire ou personnel digne d'être noté. Il a toujours joui d'une excellente santé et présente l'aspect d'un homme très vigoureux.

Il y a environ deux ans, quelques mois avant d'arriver au régiment, G... s'aperçut qu'il portait au sein droit une petite tumeur dure, mobile, non douloureuse. Il ne s'en inquiéta nullement. A son arrivée au régiment, il subit, selon l'usage, la visite d'incorporation et, bien qu'il ne se plaignît de rien, le médecin qui l'examina, remarqua qu'il avait le sein droit plus développé que le sein gauche. Sur le registre d'incorporation, il est signalé comme atteint « d'hypertrophie de la mamelle droite ». Il fit son service très régulièrement. Cependant quelques légères douleurs apparurent bientôt dans la région malade, augmentèrent peu à peu en même temps que le sein grossissait, si bien que G... vint se présenter à la visite médicale le 15 avril 1898, un an et demi après son arrivée au corps. Le sein droit est plus développé que le gauche. Il est augmenté de volume dans son ensemble, régulièrement, sans aucune déformation. Il présente à peu près les dimensions d'une mamelle de femme bien conformée. La peau a ses caractères normaux. Le mamelon est plus développé que celui du côté opposé, l'aréole un peu plus large et plus pigmentée.

Par la palpation, on sent que cette tuméfaction est formée par une masse molle, non fluctuante, au milieu de laquelle se trouvent quatre petits noyaux arrondis, mobiles, qui paraissent se rattacher à la glande mammaire. Leur volume varie de celui d'une noisette à celui d'un œuf de pigeon. Leur consistance est dure, fibreuse. L'un des noyaux est situé directement en arrière du mamelon, les trois autres sont situés au-dessus, en dedans, en dehors et très près du mamelon.

Au repos, il n'existe pas de douleur spontanée. Mais le frottement des vêtements, les inspirations fortes, les mouvements du bras et surtout les secousses causées par le cheval déterminent des douleurs très pénibles. La pression des noyaux est également très douloureuse.

Il n'existe pas d'écoulement par le mamelon. On trouve dans l'aisselle quelques petits ganglions durs, mobiles, indolores.

Le malade est traité par l'iodure de potassium à l'intérieur et la compression ouatée. Ce traitement est continué pendant un mois sans

résultat. Le volume du sein étant resté stationnaire et les douleurs n'ayant pas diminué, nous ne voyons aucun inconvénient à accorder à G... l'intervention qu'il réclame.

Le 16 mai 1898, on fait au-dessus du mamelon une incision d'environ 6 centimètres, légèrement oblique de haut en bas et de dehors en dedans, par laquelle on enlève les quatre noyaux qui avaient été sentis par la palpation. Ces noyaux étaient situés au milieu d'une masse abondante de tissu graisseux, dont aucune capsule ne les isolait.

La plaie est fermée par cinq points de suture au crin de Florence et pansée aseptiquement. La région mammaire est soumise à une compression modérée. Au bout de 8 jours la réunion était complète. Le sein était encore plus volumineux que celui du côté opposé, mais on n'y sentait aucune nodosité et les douleurs avaient cessé.

Pendant 2 mois la guérison fut complète. G... avait repris son service et ne ressentait plus aucune douleur. Mais peu à peu il survint une certaine gêne, puis de véritables douleurs qui, sans être aussi fortes que celles qui existaient avant l'intervention, déterminèrent cependant le malade à se présenter à notre examen le 1er septembre 1898 et à demander une nouvelle opération. Le sein est aussi volumineux qu'auparavant. La peau est normale. On sent par la palpation, au milieu d'une masse molle, plusieurs petites nodosités, dures, dont quelques-unes sont adhérentes à la face profonde de la peau au milieu de la cicatrice. On ne trouve pas de ganglions dans l'aisselle.

L'amputation du sein est pratiquée le 5 septembre. Deux incisions semi-lunaires circonscrivent un espace elliptique, à grand axe oblique de haut en bas et de dehors en dedans et dont le mamelon occupe le centre. La glande mammaire tout entière, entourée d'une couche cellulo-graisseuse, abondante, est enlevée jusqu'au grand pectoral dont l'aponévrose apparaît à nu au fond de la plaie. Hémostase, suture, pansement aseptique, réunion complète le huitième jour.

La guérison a persisté jusqu'à l'heure actuelle.

Les noyaux enlevés à la première intervention sont durs, de consistance fibreuse, ne s'écrasent pas sans une pression énergique. Une couche de tissu cellulo-graisseux les enveloppe complètement. A la coupe on voit que le noyau est constitué par une petite masse de tissu blanc, lardacé, d'aspect fibreux, dans l'épaisseur duquel la couche cellulo-graisseuse environnante envoie quelques traînées jaunâtres.

La pièce enlevée par la seconde opération a le même aspect. Au milieu d'une masse considérable de graisse se trouvent quelques noyaux arrondis, ayant la même consistance, dure, lardacée, présentant à la coupe la même apparence.

L'examen histologique a porté sur des noyaux provenant des deux interventions et a fourni les résultats que nous avons exposés au paragraphe de l'anatomie pathologique.

RECUEIL DE FAITS

VITALITÉ, CONSERVATION DE LA VIRULENCE, VARIATIONS DE FORME DU BACILLE DE LA PESTE DANS L'EAU DE MER

PAR MM.

R. WURTZ et H. BOURGES

On admet généralement que la peste n'est pas transmise par l'eau. On a même noté, dans différentes épidémies de peste, que les gens vivant sur des bateaux, au milieu d'un foyer épidémique, paraissaient placés, de ce fait, à l'abri de la maladie. C'est du moins ce qu'on a observé à Londres (1665), à Canton (1894) et à Bombay (1897). Cependant Hankin, au cours de l'épidémie actuelle des Indes, a trouvé le bacille de la peste dans l'eau d'une mare placée dans un village où sévissait le fléau; il fit vider, nettoyer et désinfecter la mare et à partir de ce moment, la maladie ne reparut plus dans le village. Hankin donne ce fait comme un exemple de la possibilité de la transmission de la peste par l'eau. Wilm dit aussi avoir constaté le bacille spécifique dans l'eau d'un puits. Malgré cela, il est indubitable que l'eau n'a joué qu'un rôle tout à fait exceptionnel, comme agent de transmission, dans les épidémies de peste.

Pour expliquer ce fait, les auteurs font valoir que les expériences faites jusqu'ici semblent montrer que le bacille de la peste ne vit pas longtemps dans l'eau. La Commission allemande envoyée aux Indes a observé une survie de 10 jours, Abel de 20 jours; Kasanski, seul, a retrouvé le microbe encore vivant dans l'eau au bout de 48 jours.

Nous avons étudié la façon dont le bacille de Yersin se comporte, non plus dans l'eau douce, comme les expérimentateurs précédents, mais dans l'eau de mer,

L'eau qui a servi à nos expériences provenait de la Manche et avait été prise à 5 milles au large. Cette eau contenait une quantité innombrable de microbes. Pour la purifier, de façon à pouvoir y ensemencer

le microbe de la peste, et pouvoir aisément l'en isoler, nous avons filtré cette eau au filtre Chamberland.

Une *première série* d'expériences a été faite en employant la technique suivante. On ajoutait, à 20 parties d'eau de mer filtrée, 1 partie de culture de bacille de la peste dans le bouillon. Dans ce milieu la vitalité du bacille s'est conservée jusqu'à 43 jours. Une souris inoculée avec 1/4 de centimètre cube au 39e jour, mourait en 18 heures.

On pouvait objecter à ces faits que la quantité de bouillon (1 p. 20), ajoutée à l'eau de mer, fournissait au milieu assez d'éléments nutritifs nouveaux pour fausser les expériences.

C'est pour répondre à cette objection que, dans une *deuxieme série* d'expériences, nous avons modifié notre technique de la façon suivante :

Une anse de platine de la dilution employée dans la première série d'expériences (1 partie de bouillon pesteux pour 20 d'eau de mer) a été ensemencée dans 5 centimètres cubes d'eau de mer filtrée. Dans ce milieu la vitalité s'est conservée jusqu'au 47e jour, nous avons trouvé la virulence intacte jusqu'au 40e jour ; à partir de ce moment elle s'est affaiblie, mais n'a disparu qu'avec la vitalité.

Au cours de ces expériences nous avons fait en outre quelques observations qui méritent d'être relatées brièvement :

1° Il nous a paru que le bacille introduit dans l'eau de mer dans la 2e série d'expériences, non seulement a survécu dans ce milieu, mais même y a cultivé ; car les tubes d'eau de mer ensemencés devenaient très légérement louches au 11e jour. Ce trouble assez apparent se dissipait à la longue.

2° La longue persistance de la virulence, qui ne disparaît complètement qu'avec la vitalité, et reste entièrement intacte presque jusqu'à la fin, nous a semblé constituer encore un fait intéressant.

3° Enfin, nous avons noté que la forme du bacille a paru se modifier, d'une façon inconstante, il est vrai, par le séjour du microbe dans l'eau de mer. A plusieurs reprises, le microbe de Yersin avait pris la forme d'un gros microcoque avec un petit disque central réfringent. Cette modification de forme était assez sensible pour nous avoir obligé plusieurs fois à recourir à l'inoculation à la souris pour bien nous convaincre qu'il s'agissait réellement du bacille de la peste. Ce passage par l'animal rendait d'ailleurs au microbe sa forme typique.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

La scrofule et les infections adénoïdiennes, par le Dr **Gallois** (Paris, *Soc. d'Éditions scientifiques*. Un vol. de 513 p. 1900).

Qu'une étude de la scrofule pût être une tâche utile et fructueuse, voilà ce qu'on n'eût pu mettre en doute. Cette étude, renouvelée, d'une maladie devenue imprécise en ses limites et en sa pathogénie, pouvait et devait être poursuivie suivant les progrès et les idées doctrinales de l'heure actuelle.

Dans un ouvrage longuement préparé et parachevé, M. Gallois y a pleinement satisfait.

Il s'agit d'une œuvre originale et remarquable, actuelle et scientifique, où la doctrine de l'infection a trouvé la place importante qui lui revient.

Analytique en certains de ses chapitres, synthétique en d'autres, l'ouvrage offre au lecteur une description clinique minutieuse et complète, en même temps qu'une idée générale de la maladie, suivant ses causes et la nature de ses accidents.

La scrofule doit être considérée, non comme une diathèse ou un terrain, parce que ce sont là choses que nous ignorons, mais comme *un groupe clinique d'affections diverses en apparence, mais fréquemment associées.*

Au point de vue anatomique les caractères de la maladie ne sont pas de même nature : les lésions siègent à la peau, ou au niveau des muqueuses; elles aboutissent à la suppuration et à l'ulcération, ou, au contraire, à la résolution.

Au point de vue bactériologique, même complexité : tantôt c'est le bacille de Koch, tantôt les pyogènes qui sont en cause. Mais tous ces accidents, si disparates qu'ils apparaissent, doivent être régis par une cause commune, qui en explique la genèse.

Les plus nombreuses pages de ce volume sont consacrées à la description de tous ces accidents et M. Gallois l'a faite avec détail et avec clarté. Cinq chapitres sont consacrés aux scrofulides de la peau : scrofulides bénignes érythémateuses, exsudatives, boutonneuses. Arrivé à ce point l'auteur, suivant une pratique qui se reproduit plusieurs fois, fait une étude synthétique des faits qu'il vient d'exposer par le détail. Puis

le livre se continue par la description des scrofulides cutanées malignes, également suivie d'une étude d'ensemble.

Après les lésions de la peau, nous trouvons celles des muqueuses, décrites en sept chapitres : scrofulides muqueuses du cavum, du pharynx, du nez, de l'oreille, de l'œil, des organes génito-urinaires.

La seconde étape de la lésion est la période lymphatique, la propagation aux ganglions, la scrofule ganglionnaire.

La scrofule ostéo-articulaire et parenchymateuse (méningite, catarrhe bronchique, phtisie caséeuse) sont des accidents souvent plus tardifs.

Eh bien, toutes ces lésions, si nombreuses, si variées, sont le plus souvent la conséquence d'une infection adénoïdienne.

« En somme, écrit M. Gallois, la scrofule qui n'était déjà plus une maladie, mais un terrain, tend à devenir une partie du chapitre : *Infections adénoïdiennes*. Le rapprochement établi entre l'ancienne scrofule et les jeunes adénoïdes, a une grande importance. Il permet de comprendre la genèse et l'enchaînement des accidents scrofuleux, et indique de quel côté on doit porter son effort pour les empêcher de se produire. »

Ainsi la lésion primitive par rapport à l'adénopathie, que Velpeau soupçonnait, mais qu'il ne pouvait connaître, M. Gallois pense la trouver dans les cavités aériennes de la face, où elle est représentée le plus souvent par des végétations adénoïdes. C'est elle qui est la grande cause de l'adénite strumeuse. D'autre part la démonstration des propriétés irritantes anormales des fluides blancs, que Velpeau considérait comme probables, M. Gallois la trouve dans les microbes divers, puisés à la surface des muqueuses malades.

Ces deux notions capitales, nous les devons, la première à la rhinoscopie, la seconde à la bactériologie.

Pour M. Gallois, la scrofule n'est donc pas une maladie, c'est un type clinique. On peut admettre que ses manifestations se produisent sur un terrain spécial, mais nous ne connaissons pas ses caractères distinctifs. La cause la plus lointaine de ses manifestations morbides, c'est l'infection. Ordinairement les agents infectieux sont des microbes pyogènes vulgaires ou le bacille tuberculeux. Les premiers sont surtout la cause des accidents précoces; le bacille de Koch constitue presque à lui seul la cause des manifestations plus tardives, bien qu'il puisse entrer en action dès le début de la maladie. Ces microbes peuvent s'introduire dans l'organisme par plusieurs voies, dont la peau et les muqueuses en particulier.

A cet égard, dit M. Gallois, il serait avantageux de faire un départ. On a déjà retranché de la scrofule les infections bacillaires ou pyogéniques à porte d'entrée uro-génitale.

Il paraîtrait également avantageux de retrancher de la scrofule les infections à porte d'entrée cutanée, dont on ferait un groupe à part. De

la sorte l'auteur arrive à réserver le nom de scrofule au type clinique résultant d'une infection, ayant son point de départ dans l'appareil aérien de la face, tel qu'il le comprend, c'est-à-dire le pharynx, le cavum, le nez et ses sinus, l'oreille et l'appareil lacrymal.

Les premiers accidents de la scrofule se montrent à la peau ou dans les muqueuses précitées. Les végétations adénoïdes semblent les plus précoces et constituent la porte d'entrée capitale de l'*infection* strumeuse. L'otite avec carie du rocher, l'hypertrophie des amygdales, la blépharite, la kératite superficielle, l'impétigo, l'érysipèle, etc., peuvent être le résultat de l'infection à porte d'entrée dans les muqueuses (rhinite). Ces manifestations ont pour caractère de récidiver facilement. La persistance de la lésion rhino-pharyngée explique les accidents à répétition, mieux que le terrain dit scrofuleux.

Du côté de la peau, si l'on maintient ces accidents dans le cadre de la scrofule, on a l'impétigo, l'eczéma, etc., donnant lieu aux adénites secondaires. Et d'autre part la tuberculose cutanée.

A l'étape lymphatique, les scrofulides bénignes donnent surtout lieu à des adénites pyogènes; les scrofulides malignes, à des adénites bacillaires. Les muqueuses, même peu altérées, donnent facilement passage aux microbes et les contiennent habituellement. La fièvre ganglionnaire, la pléiade strumeuse et l'adénite tuberculeuse sont les formes les plus fréquentes. Il y faut joindre, sans doute aussi, l'adénie et la leucocythémie. Les adénopathies du médiastin peuvent être la conséquence de celles du cou. Quant au carreau, il ne rentrerait pas dans la scrofule.

Une fois l'étape lymphatique franchie, on assiste aux phénomènes de généralisation de l'infection, par les microbes divers cités plus haut.

A côté de l'infection se place une intoxication par les produits microbiens, résorbés dans le rhino-pharynx, la dyspepsie et l'anoxémie par insuffisance nasale, d'où pâleur, étroitesse de la poitrine, faiblesse du tissu osseux qui s'incurve plus facilement.

Les microbes, les portes d'entrée et le terrain sont les trois facteurs à considérer au point de vue étiologique.

Ces trois facteurs ont été étudiés en divers chapitres de l'ouvrage et de la manière la plus complète.

Le diagnostic de la scrofule doit être établi avec l'affection farcino-morveuse, l'actinomycose, la syphilis, soit acquise, soit héréditaire.

Le chapitre XXIII est consacré au traitement : écarter les germes, fermer les portes d'entrée, modifier le terrain, voilà la triple indication à remplir. La dernière partie, très développée, comprend l'hygiène, les médicaments, le traitement hydrominéral, si important.

Un dernier chapitre a trait à l'historique. L'auteur a surtout cherché à montrer comment s'est formé le groupement des accidents de la scrofule, négligeant les théories et les explications qui s'y rattachaient. Celles-ci, à vrai dire, importent peu, chaque médecin ayant appliqué à la scrofule les doctrines médicales régnantes à l'époque où il écrivait.

M. Gallois a lu, dans le texte, une trentaine d'auteurs anciens, dont il donne le résumé. Son historique arrive, avec cela, jusqu'à l'année 1800. A partir de cette époque, les travaux sont, à la fois, trop nombreux pour qu'il soit possible de les analyser et trop connus pour qu'il soit nécessaire d'en donner l'exposé.

En lisant ce chapitre, on a l'impression de la confusion dont la maladie scrofuleuse a été l'objet, et de la nécessité d'en préciser et d'en définir les manifestations.

C'est certainement l'un des nombreux mérites du livre de M. Gallois, puisqu'il a pu s'appuyer en partie sur des recherches bactériologiques, sur la connaissance des lésions de la syphilis héréditaire, de l'actinomycose, etc., maladies dont le diagnostic différentiel se pose parfois et non sans difficultés cliniques.

D'ailleurs l'ouvrage de M. Gallois est le plus complet et le meilleur que nous possédions sur ce sujet.

Dr M. Klippel.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XII

MÉMOIRES ORIGINAUX

HISTOIRE ET CRITIQUE

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XII

Pages.

I

K

L

M

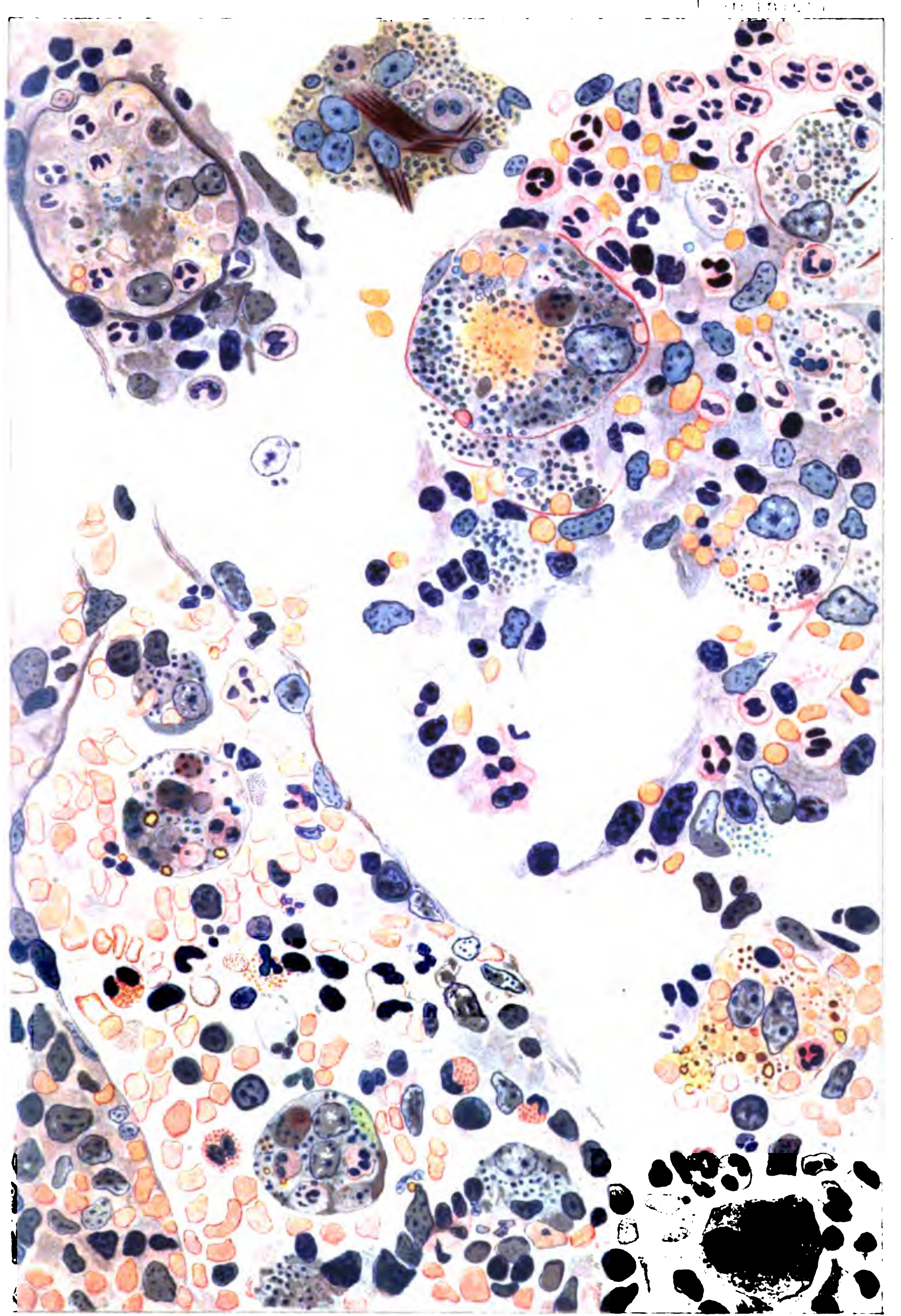
R

TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

CONTENUES DANS LE TOME XII

Le Gérant : PIERRE AUGER.

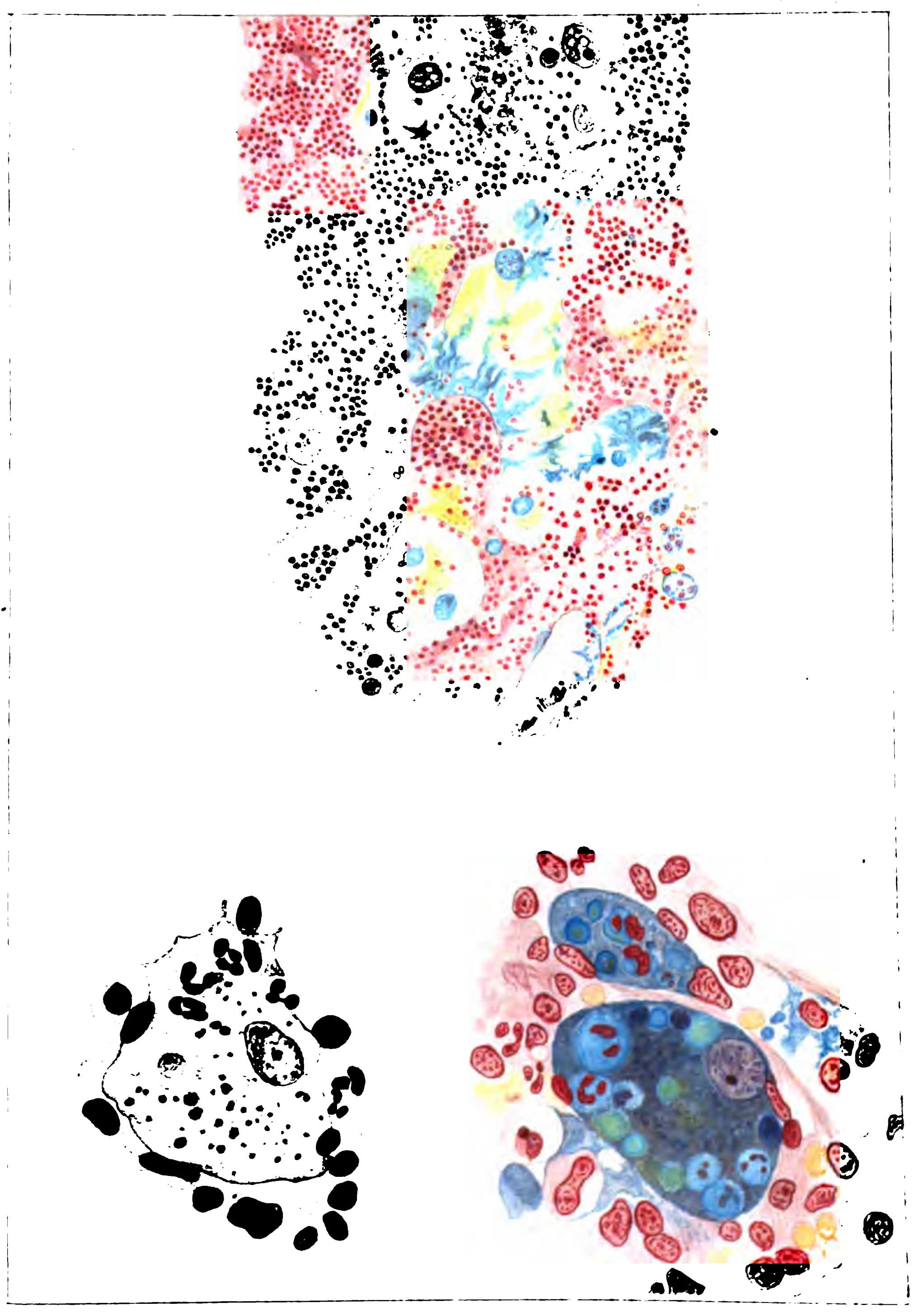
Paris. — Typ. CHAMEROT et RENOUARD, 19, rue des Saints-Pères. — 39944.

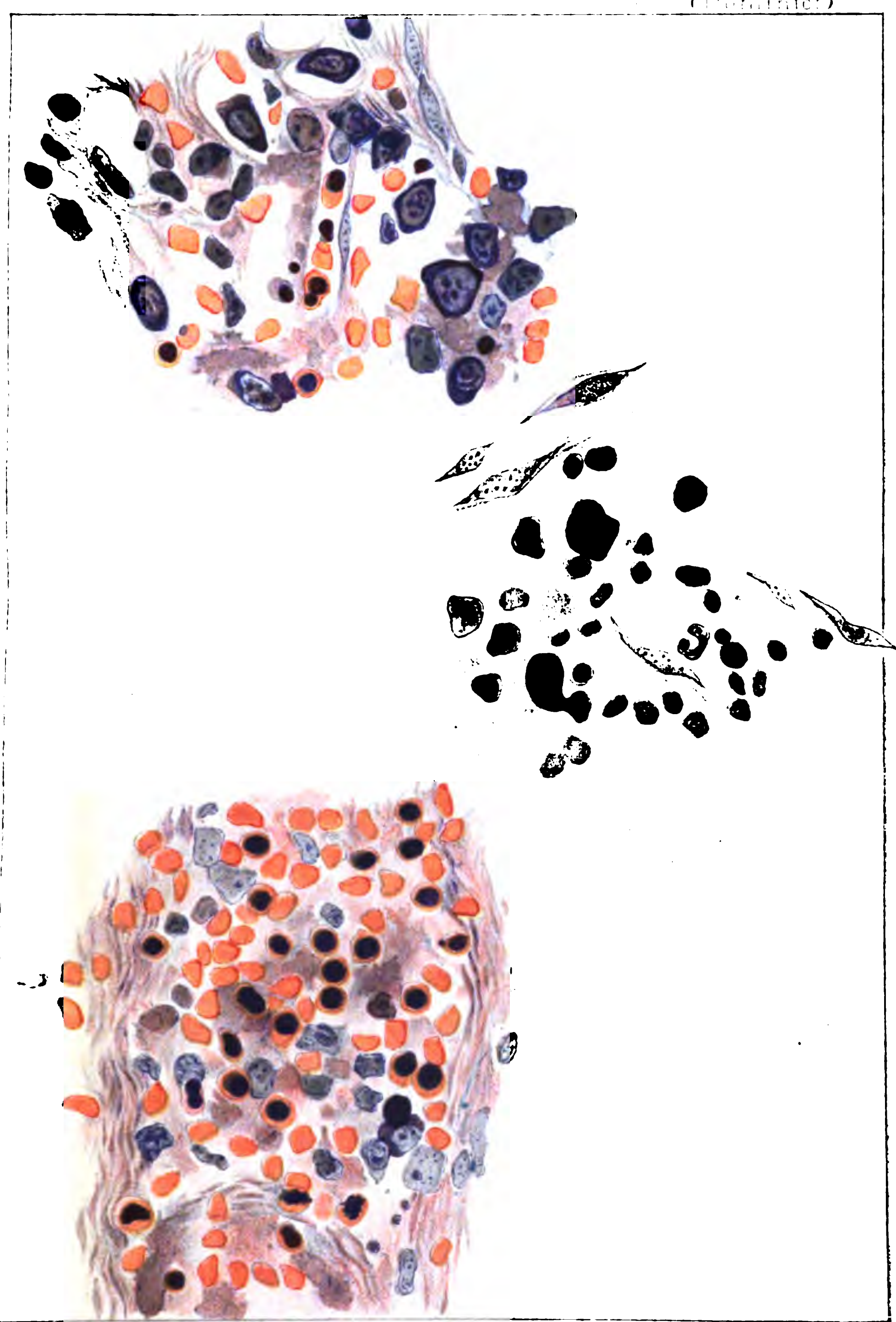


H. Gillet, del.

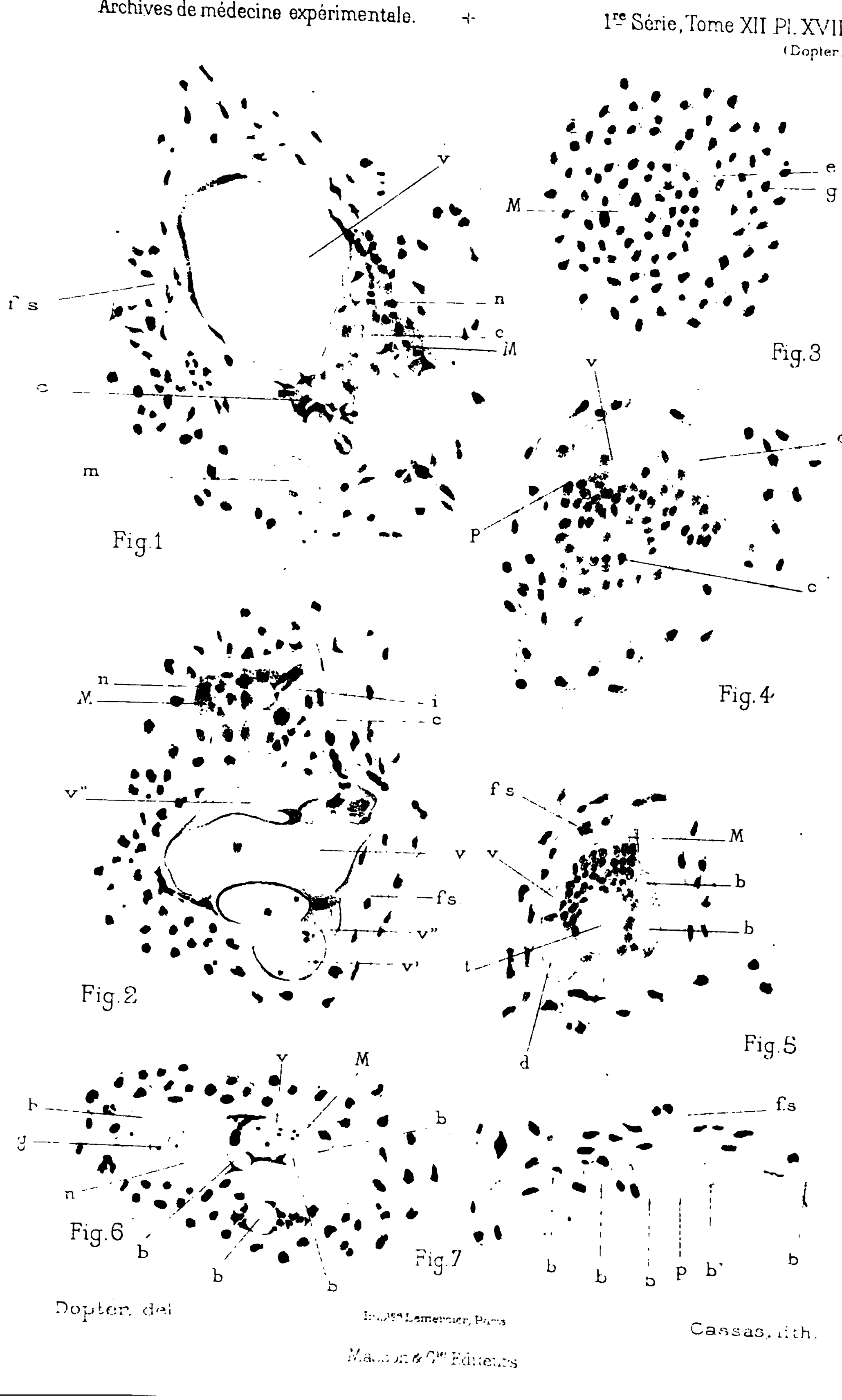
Masson & Cie Éditeurs

Paris.





...del. | Masson & Cie Éditeurs | A. Danne, lith.
Imp. Mouillot, Paris



Dopter. del
Imp. Lemercier, Paris
Cassas, lith.
Masson & Cie Editeurs


3 2044 103 040 150